

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE — NECKER — ENFANTS MALADES

ANNEE 1971

T H E S E

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Marc TERDJMAN

Interne titulaire au Centre hospitalier
Laënnec de Quimper

Né le 23 Avril 1944, à Orléansville (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

1971

TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR (CYCLOPHOSPHAMIDE)
SUIVI D'UNE INTERRUPTION CHIRURGICALE DE GROSSESSE
CHEZ UNE FEMME LUPIQUE AU COURS D'UNE POUSSEE AIGUE
DE LA MALADIE : A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. LENEGRE, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE — NECKER — ENFANTS MALADES

ANNEE 1971

T H E S E

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Marc TERDJMAN

Interne titulaire au Centre hospitalier
Laënnec de Quimper

Né le 23 Avril 1944, à Orléansville (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

1971

TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR (CYCLOPHOSPHAMIDE)
SUIVI D'UNE INTERRUPTION CHIRURGICALE DE GROSSESSE
CHEZ UNE FEMME LUPIQUE AU COURS D'UNE POUSSEE AIGUE
DE LA MALADIE : A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. LENEGRE, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDICINE - NECKER - ENFANTS MALADES

N°

T H E S E

ANNEE 1971

POUR

LE DOCTORAT EN MEDICINE

(THESE D'ETAT)

PAR

M. J. ZERMAN

Imprimé en France par la Société
d'Éditions Médicales

N° de la thèse : 1971-1972 (Médecine)

1971

Présentée et soutenue publiquement le



TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR (CYCLOPHOSPHAMIDE)
SUIVI D'UNE INTERRUPTION CHIRURGICALE DE GROSSESSE
CHEZ UNE FEMME LUPIQUE AU COURS D'UNE TOUSSEE AIGUE
DE LA MALADIE : A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. LEBON, Professeur

TITRE DE LA THESE

TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR (CYCLOPHOSPHAMIDE) SUIVI D'UNE
INTERRUPTION CHIRURGICALE DE GROSSESSE CHEZ UNE FEMME LU -
PIQUE AU COURS D'UNE POUSSEE AIGUE DE LA MALADIE : A PROPOS
D'UNE OBSERVATION.

A MA FEMME,

A MES FILLES,

A MES PARENTS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS .

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LENEGRE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur de la Clinique Cardiologique de l'Hôpital Boucicaut - Paris

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur Le Docteur M. GUILLOU,

Chef du service de Cardiologie du Centre Hospitalier Laënnec de
Quimper.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a guidé avec constance
et amabilité tout au long de mon travail.

SITUATION HOSPITALIERE

Interne titulaire au Centre Hospitalier Laënnec de Quimper à la suite du concours de Décembre 1967.

INTRODUCTION

Il a paru intéressant à propos d'une observation de lupus érythémateux aigu disséminé_x avec atteinte polyviscérale survenant chez une femme enceinte au Centre Hospitalier Laënnec de Quimper (Finistère) d'étudier à la lumière de la littérature médicale certains aspects, cliniques et thérapeutiques, de l'association lupus érythémateux disséminé et grossesse.

Cette étude concerne les points suivants :

- 1 - Les inter - actions qui peuvent exister entre le L.E.D. et la grossesse.
- 2 - La place des immunodépresseurs dans le traitement de cette collagénose.
- 3 - Le problème de l'interruption thérapeutique de la grossesse.

* L.E.D.

PLAN D'ETUDE

Introduction

Observation Personnelle

Commentaires et Discussion

1 - Les rapports L. E. D. - Grossesse

A - Introduction

B - Généralités

- Fréquence

- Age

- Circonstances de découverte

C - Action du L. E. D. sur la grossesse

- Cause de stérilité ?

- Avortement spontané

- Incidences sur l'accouchement

- Incidences sur le fœtus

- Conclusion

D - Action de la grossesse sur le L. E. D.

- Considérations générales : le lupus aggrave la grossesse, et ceci à certaines époques

- Cas particulier de l'association néphro -

2 - La place des immunodépresseurs dans le traitement du
L. E. D.

A - Bases physiopathologiques de la maladie lupique

B - Les médicaments

a) Les différents immunodépresseurs

b) Leurs mécanismes d'action

C - Leurs indications dans le L. E. D.

a) dans le L. E. D. en général : pratique -
ment échec à la corticothérapie

b) La néphropathie lupique en particulier

c) Conclusion

D - Les inconvénients

3 - Le problème de l'interruption de la grossesse.

Conclusion

OBSERVATION PERSONNELLE

Le 19 août 1969, Madame A... Paulette, âgée de 20 ans, secrétaire est hospitalisée en urgence dans le service de cardiologie du centre hospitalier de Quimper pour la suspicion d'une péricardite. Cette atteinte cardiaque à la particularité de survenir :

- Chez une jeune femme enceinte de 3 mois 1/2
- Suivie et traitée par son rhumatologue pour un lupus érythémateux aigu disséminé découvert depuis un an environ.

Le diagnostic de L. E. D. avait porté sur un faisceau d'arguments établis par l'interrogatoire ainsi que par les examens cliniques et paracliniques.

- Le début de la maladie semble remonter à juin 1967 : c'est à cette époque que l'on note pour la première fois des phénomènes articulaires isolés consistant en des arthralgies à type de gonalgies bilatérales intermittentes, ayant duré tout l'été, étiquetées un peu rapidement "rhumatisme articulaire aigu" : pas d'angine dans les antécédents immédiats, pas de streptocoque hémolytique au prélèvement de gorge, taux des anti-streptolysines normal et invariable à plusieurs examens.... La patiente a alors reçu des petites doses de corticoïdes à la suite desquelles ces manifestations douloureuses régressent complètement.

- Huit mois plus tard (juin 1968) un rhumatologue de ville est appelé d'urgence au chevet de la malade. Celle ci présente un tableau clinique dramatique associant :

a) Un syndrome polyarticulaire hyperalgique au 1er plan : d'installation brutale intéressant dans un premier temps les interphalangiennes au niveau des deux mains, la radiocarpienne avec une nette prédominance droite, enfin le genou droit. Les chevilles ainsi que le dos des mains furent pris en un deuxième temps après une rémission plus ou moins complète des premières atteintes articulaires. Les signes inflammatoires locaux étaient si intenses que la malade était immobilisée au lit, avare du plus petit mouvement, lequel entraînait une recrudescence de la douleur.

b) Une atteinte importante de l'état général : avec fièvre à 39° C en plateau, asthénie avec adynamie, anorexie et amaigrissement inquiétant.

. Devant ce syndrome polyarticulaire et ces signes généraux, le lupus érythémateux aigu disséminé est évoqué pour la première fois, d'autant qu'est associé, de façon fugace, un exanthème facial en vespertilio.

. Les examens paracliniques confirment le diagnostic avec : une vitesse de sédimentation atteignant les chiffres de 70 mm puis 120 mm à la première heure ; Une anémie et une leucopénie ; une augmentation des gammaglobulines à l'électrophorèse ; des recherches de cellules L. E. et d'anticorps anti - A. D. N. positives. (Il faut remarquer enfin une réponse positive du test au latex).

. Un traitement d'attaque à base de corticoïdes est institué, puis relayé par un dérivé de la 4 - amino - quinoléine : ainsi s'amorce une lente guérison qui ne devient complète que quatre mois après le début de la poussée :

- Amélioration de l'état général avec sensation de guérison totale.

- Articulations libres procurant à la malade une indépendance très

appréciée.

- Enfin, les examens paracliniques ne sont plus alarmants : en particulier la vitesse de sédimentation est à 16 millimètres à la première heure. Une recherche de cellule L. E. négative.

. L'interrogatoire plus orienté, découvre dans les mois qui ont précédé cette flambée lupique des manifestations dermatologiques qui, ainsi, sont facilement rattachées à la collagénose :

- Photosensibilisation du visage inhabituelle et excessive : l'exposition brève au soleil du visage provoque un placard érythémateux en vespertilio avec desquamation terminale.

- Alopecie en plaque transitoire.

- Au niveau du quadrant supéro externe de la cuisse gauche : une bulle de trois à quatre centimètres de diamètre avec zone ulcérée sous-jacente ayant évolué pendant six mois ; témoin actuel de cette lésion, une cicatrice achromique rétractile et indélébile.

En résumé, poussée lupique à symptomatologie polyarticulaire prédominante qui fut contrôlée grâce à un traitement d'entretien comprenant prednisone (7,5 mg/jour) et chloroquine (300 mg/jour).

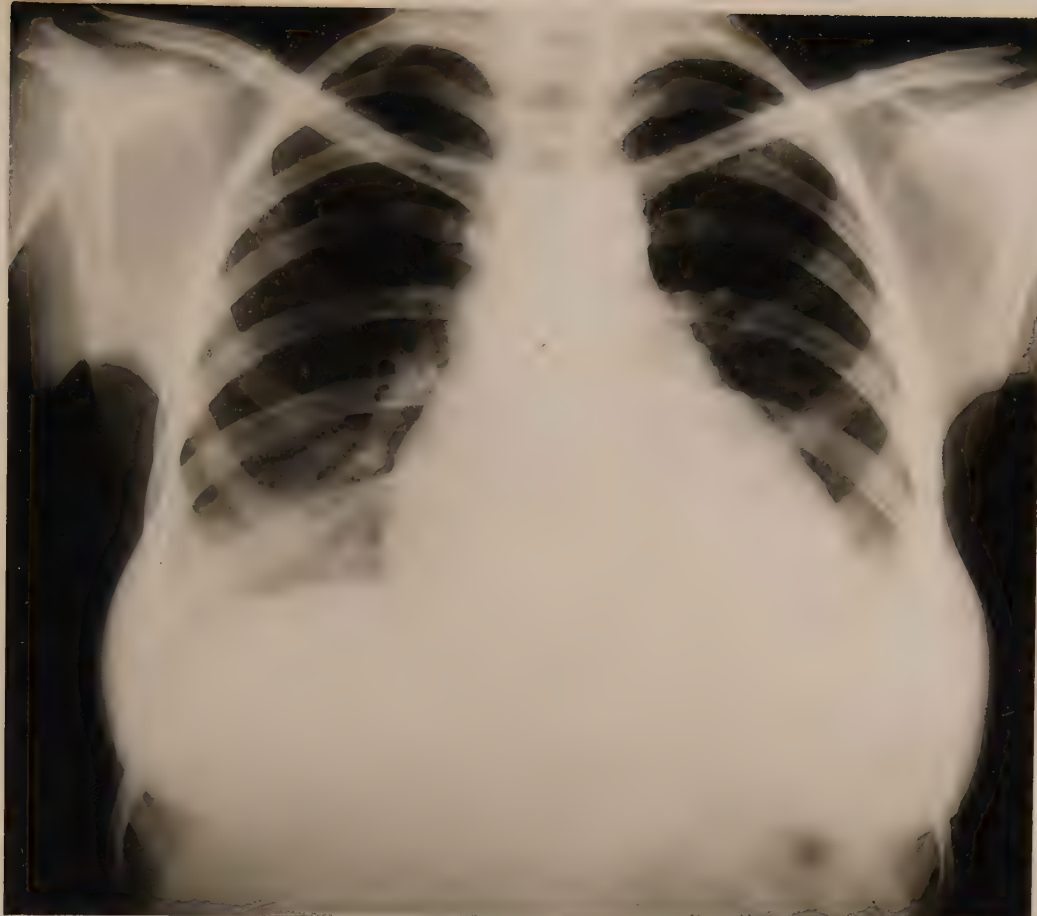
La patiente se marie et est enceinte de trois mois et demi (dernières règles du 22 avril 1969) lorsque survient une nouvelle flambée lupique avec cette fois-ci une symptomatologie péricardique dominant la scène clinique :

1) Le 20 août 1969, Mme A... Paulette est hospitalisée d'urgence dans le service de cardiologie pour une douleur brutale au niveau de l'hémithorax

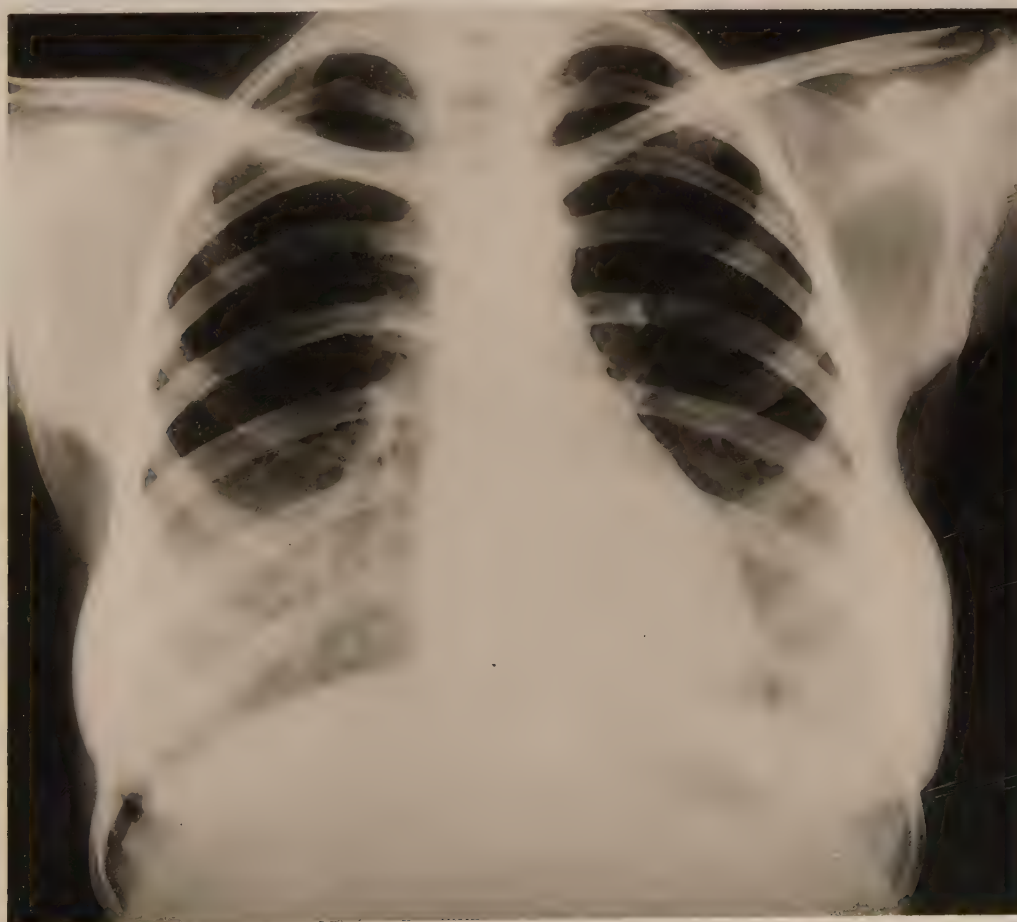
gauche intense avec paroxysme inspiratoire, légèrement constrictive, irradiant vers l'épaule gauche et ayant duré une demi-journée. La gêne respiratoire provoque une dyspnée très pénible. Des sueurs abondantes couvrent la malade. La température est à 38° C. L'auscultation pulmonaire est normale. L'auscultation cardio-vasculaire découvre une tachycardie régulière à 110 / mm, des bruits du coeur sourds, enfin et surtout un frottement péricardique intense, entendu sur une bonne largeur de main. La pression artérielle est légèrement pincée (110/80 mmHg). La radiographie thoracique standard (voir clichés évolutifs) objective une augmentation franche de l'ombre cardiaque surtout dans le sens transversal ; le bord droit du coeur vient se raccorder au diaphragme en formant un angle obtus. L'examen radioscopique montre une immobilité du contour du coeur. Enfin troisième argument évolutif radiologique : diminution rapide du volume cardiaque à plusieurs jours d'intervalle. L'électrocardiogramme objective un bas voltage des potentiels cardiaques dans les dérivations périphériques associé à des anomalies de la repolarisation de type primaire surtout apparentes dans les dérivations D1 et aVL (signes nets lors d'un examen rétrospectif à l'E.C.G. ; conférer les planches).

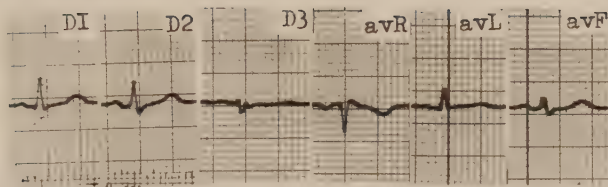
Cette atteinte péricardique s'accompagne :

- D'un syndrome inflammatoire associant outre une fièvre à 38° C, une vitesse de sédimentation à 52 mm à la première heure.
- D'une éruption érythémateuse du visage en loup.
- D'une atteinte polyarticulaire avec gonflement et douleur des articulations des doigts, du poignet et du coude droits, ainsi que des deux genoux et des deux chevilles.

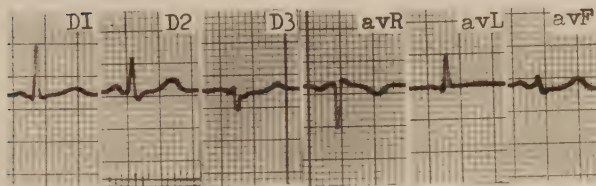
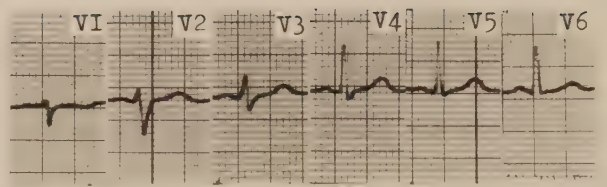


Clichés thoraciques standard à deux mois d'intervalle : 20. VII. 1969 cliché supérieur et 17. X. 1969 cliché inférieur.

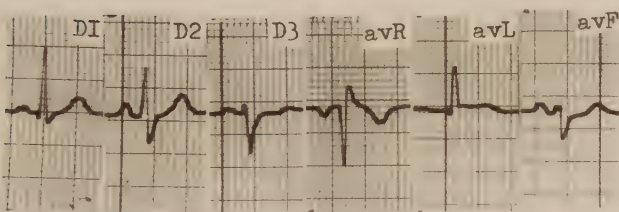
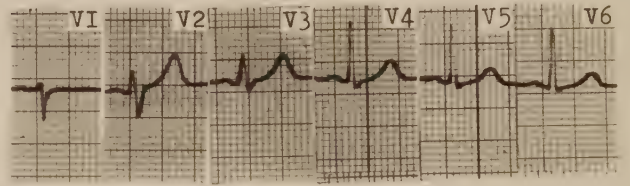




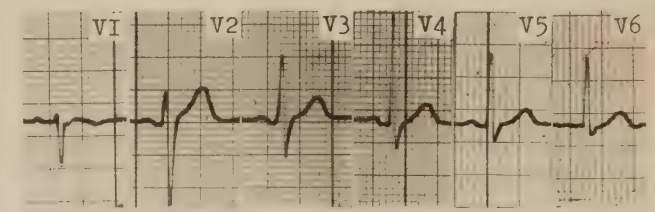
20 Août 1969



22 Août 1969



17 Octobre 1969



- D'une atteinte rénale groupant une azotémie à 0,96 g/l, une oligurie avec diurèse journalière inférieure à 300 cc, une protéinurie à 0,70 g/24 heures, une cylindrurie granuleuse, une hématurie minute à 17 700 ainsi qu'une leucocyturie minute à 71 000. L'élimination de la phénol - sulfone - phtaléine est effondrée (5 % à la 15e minute et 24 % à la 70e minute).

- D'une note hépatique probable avec hypoprotidémie à 50 g/l, et hypcholestérolémie à 1,24 g/l ; les transaminases, les phosphatases alcalines et la bilirubine (directe et indirecte) ont des valeurs à la limite de la normale.

- D'une atteinte hématologique : anémie normochrome à 2 500 000 globules rouges / mm³, leucopénie à 3 000 globules blancs / mm³ ; aucune anomalie de la formule sanguine. On a pu éliminer une anémie hémolytique (réticulocytose et sidérémie normales avec test de coombs négatif).

Cette atteinte polyviscérale est complétée par la présence d'une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse (37 %) et surtout par la découverte de cellules L. E. dans le sang ainsi que d'anticorps anti-A. D. N. confirmant ainsi l'origine lupique de la nouvelle poussée.

2 - Sur le plan obstétrical, la grossesse se poursuit normalement. Il faut remarquer que l'administration des antipaludéens de synthèse avait été suspendue en début de grossesse.

3 - Le traitement a compris l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse à la dose d'attaque de 100 milligrammes chaque jour. En quelques jours s'amorce une amélioration clinique indiscutable, mais largement incomplète :

Le syndrome péricardique, avec sa douleur, sa dyspnée, s'est estompé en quel -

ques jours (le frottement péricardique ayant duré cinq jours). Le syndrome polyarticulaire devient quiescent, sinon absent. L'état général est beaucoup moins altéré.

Cependant le syndrome rénal persiste inchangé et a même tendance à s'aggraver. Il en est de même de l'association hématologique du départ : "anémie - leucopénie." Devant l'existence de l'atteinte rénale avec sa sombre signification (pour le pronostic vital maternel), devant l'aggravation de cette atteinte incontrôlée par la corticothérapie et malgré l'existence d'une grossesse en cours, après bien des hésitations, la mise en route d'un traitement par le CYCLOPHOSPHAMIDE est décidée le vingt-quatrième jour du début de la rechute lupique avec son corrolaire : l'interruption de la grossesse ultérieurement. La grossesse a alors quatre mois d'âge.

Du 16 août 1969 au 6 octobre 1969 (date de l'interruption de la grossesse), le cyclophosphamide est administré par voie intraveineuse à la dose journalière de deux cent milligrammes tous les deux jours, soit une cure préopératoire d'immunodépresseur de deux grammes. Les corticoïdes sont poursuivis simultanément per os à la dose de quarante milligrammes par jour. Pendant cette période:

a) L'évolution de la maladie est stationnaire. Les examens biologiques objectivent toujours l'atteinte rénale, mais l'importance de cette atteinte semblerait diminuer comme l'atteste l'évolution des différents contrôles de l'urée sanguine (aux alentours de 0,50 g/litre). La protéinurie est toujours présente mais variable quantitativement (0,30 g/24 heures à 1 g/24 heures). La vitesse de sédimentation tombe à 35 mm à la première heure. L'hémogramme ,

comme prévu, atteste de l'imprégnation médicamenteuse immunosuppressive : anémie normochrome à 2 300 000 G. R. /mm³ et leucopénie à 2 500 G. B. /mm³. Le chiffre des plaquettes reste peu perturbé.

b) Quant à la grossesse, l'évolution semble se dérouler normalement malgré le traitement cytostatique : hauteur utérine en rapport avec l'âge de la grossesse (18 cm pour quatre mois et demi) ; bruits du coeur normaux avec mouvement foetaux présents (à remarquer que la pression artérielle de notre patiente fut toujours stable à 110/70 mmHg).

Le 7 octobre 1969, Mme A... Paulette est transférée dans un des services de chirurgie de l'hôpital pour l'interruption de la grossesse. Cette intervention est encadrée par un traitement de corticoïdes par voie intra-musculaire (solumédrol à la dose de 40 mg par jour). L'anesthésie et le geste chirurgical (micro-césarienne) se déroulent sans incident. Les suites opératoires sont le théâtre d'une poussée fébrile à 39° C avec pouls en rapport, d'une asthénie physique impressionnante et d'une réapparition des petits phénomènes arthralgiques au niveau des mains et des pieds. Il s'y associe une éruption érythémateuse du visage suggestive. Un renforcement de la posologie des corticoïdes (solumédrol 40 mg I. M. et hémisuccinate d'hydrocortisone 75 mg I. V.) permet de franchir assez rapidement et sans autres manifestations cliniques ce cap si difficile. Le cyclophosphamide est repris après deux ou trois jours d'interruption à la dose de 200 mg/24 heures par voie veineuse, soit une dose totale post-opératoire de 1,5 g/semaine. Les corticoïdes sont relayés progressivement par voie orale et une lente diminution de la posologie quotidienne est amorcée (dose du départ de prednisone : 40 mg/24 heures, à l'heure actuelle février 1971 : 5 mg/

L'examen anatomo-pathologique (Mme le professeur CHEVREL)

note, comme on va le voir, l'absence de toute malformation foetale. En voici le compte rendu:

- " - Foetus de sexe masculin pesant 530 grammes et mesurant 29,5 cm.
" Le cordon ombilical mesure 7 cm de longueur ; il comporte deux ar-
" tères et une veine.

" A - ORGANES INTRA CRANIENS

- " 1 - Encéphale : sans particularité
" 2 - Cervelet : sans particularité
" 3 - Bulbe : sans particularité
" 4 - Hypophyse : seul le lobe antérieur de l'hypophyse a
" été intéressé. Il n'est le siège d'aucune particularité.

" B - ORGANES THORACIQUES

- " 1 - Trachée : la différenciation est importante avec no-
" tamment une armature cartilagineuse bien réalisée. Le chorion pos-
" sède de nombreuses glandes ainsi que quelques fibres musculaires lis-
" ses. Le revêtement trachéal est normal. Les petits vaisseaux et les
" filets nerveux ne sont le siège d'aucune lésion.
" 2 - Poumons : Ils sont assez bien différenciés avec des-
" sin alvéolaire bien réalisé. Il existe de nombreux canaux alvéolaires
" et des pseudo-bronchioles. Les bronches possèdent une armature car-
" tilagineuse. Les gros vaisseaux sont congestifs mais les vaisseaux
" moyen et de petit calibre sont de structure normale. Les vaisseaux
" lymphatiques ne sont pas dilatés. Il n'existe aucun signe inflamma-
" toire.
" 3 - Aorte : aspect sub-normal.
" 4 - Coeur : configuration extérieure normale, sans mal-
" formation. Histologiquement : le péricarde, le myocarde et l'endocar-
" de ont un aspect normal. Les vaisseaux coronaires ne sont le siège
" d'aucune lésion.
" 5 - Thymus : bien différencié avec présence de nombreux
" thymocytes et rares corpuscules de Hassal.
" 6 - Oesophage : aspect sub-normal. Tout au plus peut-
" on noter une discrète congestion des vaisseaux de la sous-muqueuse.
" 7 - Ganglions lymphatiques médiastinaux : sans particu-
" larité.
" 8 - Filets nerveux et petits vaisseaux médiastinaux : sans
" particularité.

C - ORGANES ABDOMINAUX

1 - Estomac : aspect sub-normal.

2 - Intestin grêle : sans particularité.

3 - Colon : aspect sub-normal.

4 - Pancréas : les acini et les canaux excréteurs sont bien réalisés. Les flots de Langhérans sont peu visibles. Les vaisseaux et les filets nerveux sont d'aspect sub-normal.

5 - Foie : pesant 30 grammes. Histologiquement les espaces portes contiennent en périphérie quelques éléments cellulaires hématopoiétiques, sans plasmocytes. Les branches de l'artère hépatique possèdent une paroi normale. L'agencement trabéculaire est bien net et les capillaires sinusoides contiennent de très nombreux éléments hématopoiétiques et en quelques endroits de nombreuses hématies.

6 - Rate : elle est le siège d'une très discrète congestion. Les artères pénicillées ne sont le siège d'aucune lésion.

7 - Reins : Les glomérules sont en nombre important et de volume normal. Les parois de leurs capillaires ne sont le siège d'aucun dépôt ni d'aucun épaississement. Les espaces urinaires sont normaux. Les tubes et le tissu de petit calibre sont de structure sub-normale.

8 - Surrénales : elles sont le siège d'une congestion, sans autre anomalie. Les vaisseaux péri-surrénaliens sont de structure normale.

D - APPAREIL OSTEO-CARTILAGINEUX

1 - Tête fémorale : le cartilage articulaire est normal. La ligne d'ossification est régulière. L'activité périostée est normale. Les travées osseuses sont bien nettes avec bordure ostéoblastique bien différenciée et dépôts calcaires importants. Les espaces médullaires sont de volume normal et contiennent des éléments hématopoiétiques.

2 - Vertèbres : constatations identiques.

E - AUTRES CONSTATATIONS

1 - Gonades : de type masculin, sans particularité.

2 - Peau : le prélèvement intéresse la région pré-sternale. Aucune lésion de type lupique.

CONCLUSION

En dehors d'une discrète congestion intéressant plusieurs viscères (poumons, foie, rate, surrénales) il n'a été fait aucune constatation lésionnelle. En particulier il n'existe aucune image susceptible d'entrer dans le cadre d'un lupus érythémateux foetal.

4 - Le 25 octobre 1969, soit après un peu plus de deux mois d'hospitalisation, la malade quitte le service :

- L'état général est très satisfaisant : reprise de l'appétit avec prise pondérale de un kilogramme en une semaine.
- Le syndrome inflammatoire a presque totalement disparu avec en particulier une vitesse de sédimentation aux 1ère, 2ème et 3ème heures respectivement 8 mm, 22 mm et 38 mm.
- Les signes cliniques de la maladie sont quiescents : l'examen cardio-vasculaire en particulier est normal, les signes articulaires disparus.
- Il faut enfin remarquer que les recherches de cellules L.E. et celles des anticorps anti-A.D.N. se sont révélées négatives. Cependant il persiste une albuminurie discrète et intermittente (l'azotémie est normale).
- Le traitement de la sortie est le suivant : arrêt momentané des immunodépresseurs, tout en envisageant pour le futur des cures discontinues par voie orale ; prednisone : 35 mg/jour, dose à diminuer en vue d'atteindre la posologie minimale efficace.

Nous suivons toujours notre patiente et jusqu'à présent (février 1971) la maladie lupique semble être bien contrôlée par le traitement (prednisone : 5 mg/24 heures actuellement).

En résumé

" L. E. D. à forme aiguë polyviscérale ayant subi une flambée évolutive

" inquiétante à l'occasion d'une grossesse de trois mois et demi. L'existence
" d'une néphropathie nous incite du fait de l'efficacité incomplète des corticoïdes
" à instituer un traitement immunodépresseur (cyclophosphamide) suivi deux mois
" après de l'interruption chirurgicale de la grossesse par voie haute, à partir de
" laquelle la maladie devient quiescente. "

COMMENTAIRES. ET DISCUSSIONS

A - INTRODUCTION

L'étude des rapports du L. E. D. avec la grossesse laisse apparaître des conclusions bien souvent contradictoires de la part de leurs auteurs et ceci pour plusieurs raisons :

- D'une part ce problème ne semble préoccuper ces auteurs que de façon assez récente : une vingtaine d'années seulement s'est écoulée depuis les 3 premières observations citées par Crawford et Leeper (22) dans un rapport traitant des affections cutanées au cours de la grossesse ; ceci du fait de la rareté, à l'époque, des cas de grossesse associée à la maladie lupique. Il en découle des études isolées qui ne permettent pas de conclure. Les grandes séries propices à un travail homogène et efficace manquent très souvent. En France , citons cependant les travaux de Siguier et Coll(119) qui, en 1964, dénombrent 12 cas de grossesse chez 11 malades dans une série de 51 lupiques (notons au passage le grand intérêt de cette publication puisque la présence de cellules L. E. était affirmée chez les 11 patientes considérées, signant l'acuité et l'authenticité indiscutable du L. E. D.). Récemment M. Dumont et J. P. Vagnon (38), à l'occasion de 5 publications personnelles, font une revue générale de la question, tirant ainsi des conclusions d'un grand intérêt sur le plan pratique. Les anglosaxons adoptent , eux, la formule de l'enquête à grande échelle qui, statistiquement, est la plus valable. Ainsi, Ellis et Beretson (42) établissent en 1952 la première grande série comportant 58 cas de lupus associé à une grossesse à

partir de 2 observations personnelles et de 120 réponses à un questionnaire adressé à des dermatologues américains. Dix ans plus tard Donaldson et de Alvarez (32) publient une étude sur 191 grossesses (dont 22 cas personnels) chez 134 malades, étude qui fait apparaître des conclusions plus nuancées que celles tirées d'un travail antérieur fait par ces mêmes auteurs mais ne portant que sur 8 cas (ce travail concluait à l'absence d'effet défavorable du lupus sur la grossesse). Des publications plus récentes apportent une contribution intéressante à l'étude de ce problème car elles portent sur un nombre de cas relativement élevé, recueilli par une même équipe médicale : Dzubinski et Coll(40) publient 34 observations en 1962 ; Garsenstein et Coll(48) citent 33 grossesses chez 21 malades en 1962 ; Mund et Coll(98) notent 30 grossesses au cours de la maladie lupique chez 43 femmes ayant présenté en tout 111 grossesses ; enfin en 1965, Estes et Larson (43) ont suivi 79 grossesses chez 36 femmes lupiques. A côté de ces séries importantes, de nombreux auteurs exposent des cas isolés, cas qui deviennent de plus en plus fréquents en raison de l'augmentation nette de la moyenne de vie de ces malades depuis l'introduction dans la thérapeutique de médication efficace (A. C. T. H., corticoïdes, enfin immunodépresseurs).

- D'autre part, les conclusions qui sanctionnent les différents travaux paraissent contradictoires car il existe une confusion entre les divers types de lupus étudiés sous cet angle par les auteurs nommés ci-dessus : ainsi apparaissent les termes de "lupus suraigu", de "lupus chronique disséminé", de "lupus subaigu" dont les limites nosologiques avec le lupus aigu d'une part et le lupus chronique discoïde d'autre part sont imprécises. En fait une classification plus simple a été adoptée : lupus systémique en rémission ou en activité, le premier

terme permettant une vie sociale normale, le second nécessitant l'hospitalisation avec ou sans menace vitale. Ainsi le lupus discoïde doit être exclus du cadre étudié, malgré la constatation par Crawford et Leeper (22), ainsi que par Donaldson (31) et par Murray (100) de l'acutisation de certains lupus chroniques : 4 cas au total : éventualité extrêmement rare qui ne permet pas de conclure. En fait notre observation prend place dans le cadre du lupus érythémateux aigu disséminé.

B - GENERALITES

a) Fréquence :

Dans la période du 6 Novembre 1967 au 7 Avril 1970 ont été observés deux cas de L. E. D. dont celui de Mme A... Paulette. Durant cette période furent hospitalisées dans le service 1 389 personnes. Si l'on admet comme nécessaire le chiffre de 5 000 observations pour pouvoir établir une statistique valable et d'autre part si l'on envisage le mode de recrutement de nos malades (à savoir un recrutement à orientation cardiologique et pour ce qui concerne notre malade : atteinte péricardique au premier plan), nous ne pouvons avancer raisonnablement un chiffre de fréquence de l'association envisagée lupus-grossesse. Cependant en reprenant les statistiques de certaines maternités ;

- Maternité de Lariboisière (Morin (94)) : 7 associations sur 14 000 accouchements.

- Clinique obstétricale de Lyon (Vagnon (131)) : 4 associations sur 6 000 accouchements.

On peut dire que la fréquence est de 1 cas sur 1 700 grossesses en moyenne. Il est cependant plus intéressant de noter la fréquence des grossesses chez les lu -

piques : Dzubinski (40) trouve 48 grossesses chez 479 lupiques (# 1/10e) ; Siguier (119) cite 12 grossesses sur une "population" de 51 lupiques. Malheureusement ces chiffres sont trop isolés pour pouvoir conclure.

b) L'Age :

jeune de notre malade (21 ans lors de la 2e poussée lupique au décours d'une grossesse) concorde avec l'âge moyen de l'association : deuxième décade. Au delà de 30 ans, l'association est plus rare. Ceci peut être la conséquence d'une attitude préventive déterminée. En fait l'espérance de vie de ces patientes est faible en raison de la gravité de l'affection. Sur ce point on peut avancer que le traitement actuel qui devient plus approprié et de ce fait plus efficace , fera reculer cet âge moyen.

c) Les circonstances de découverte :

de cette association doivent être individualisées. Chez notre patiente, la maladie fut diagnostiquée deux ans auparavant à la suite d'un syndrome polyarticulaire aigu associé à une éruption caractéristique du visage, lesquels firent rechercher les arguments biologiques. Ainsi donc, la grossesse survient chez un lupique connue en période de rémission complète.

Par contre, dans d'autres cas, c'est la grossesse qui en impose le diagnostic. Morin (95) sur 7 observations en note 5 : c'est dire le rôle important qu'est amené à jouer l'obstétricien ; c'est entrevoir déjà le rôle de catalyseur de l'état gravidique dans le déclenchement des flambées lupiques ; c'est enfin mettre en garde l'obstétricien, ici devant une néphropathie gravidique " apparemment banale", là devant une phlébite d'un membre inférieur "apparemment isolée" divers tableaux cliniques "primitifs" que les stigmates biologiques de la maladie recher -

chés systématiquement (recherche des anti-corps anti-nucléaires, en particulier en immunofluorescence) pourront rattacher à leur véritable cause.

C - ACTION DU L. E. D. SUR LA GROSSESSE :

a) Le L. E. D. est-il facteur de stérilité ?

Du fait d'un diagnostic rigoureux, d'une meilleure connaissance de ses manifestations et surtout de moyens thérapeutiques plus efficaces, on peut dire avec Cox (21) que le lupus n'entrave pas la fertilité. La maladie lupique semble plutôt jouer un rôle dans le déroulement de la grossesse. Les statistiques citées en début de cette étude prouvent l'absence d'incidence. Notre observation est en accord : la grossesse survient après la découverte de la maladie. Une poussée avait été jugulée 10 mois auparavant et le traitement médicamenteux (corticoïdes à dose liminale efficace, associés à un antipalludéen de synthèse) permettait d'entretenir, en la consolidant, la rémission complète à tel point que Mme A... Paulette se "sentait guérie".

b) L'avortement spontané :

Notre observation ne peut illustrer ce chapitre. Cependant elle est à rapprocher de celle n° IV citée par Dumont et Vagnon (38). On peut dire que dans le contexte clinique (exacerbation de la maladie avec atteinte rénale grave), la grossesse est très probablement condamnée non seulement en elle-même, mais par les risques vitaux qu'elle fait encourir à la mère. Les observations de Siguier et Coll (120) à propos de 14 cas ne témoignent que de 2 avortements, l'un thérapeutique, l'autre spontané. Cette statistique, au premier abord déroutante par la faible fréquence d'avortements dans des tableaux cliniques aigus, montre l'in

portance du traitement qui peut permettre dans le L. E. D. la poursuite favorable de la grossesse. Mais il faut bien dire que la plupart des exemples cités dans la littérature, française en particulier, concourt à la notion de lupus générateur d'avortements et de morts foetales in utero.

- Morin et Gernicon (95) : sur vingt grossesses note 7 avortements.
- Dumont et Vagnon (38) : pour sept grossesses chez cinq malades, un avortement spontané.
- En 1952, Ellis et Beretson (42) trouvent un taux de mortalité foetale de 30 % pour 56 patientes présentant un lupus aigu.
- Dzubinski et Coll. (40) publient en 1962 une statistique globale comprenant à la fois des formes "aigues" et des formes "subaigues" de lupus, arrivent à des résultats optimistes ($\neq$ 10 %). En fait si l'on rapporte les avortements aux formes aiguës et confirmées par la découverte de cellules L. E. , le pourcentage s'élève à 38 %.
- Garsenstein, Pollak et Kark (48) : sur 33 grossesses survenues chez 21 patientes portant un L. E. D. confirmé biologiquement, 12 grossesses sont interrompues (36 %).
- Donaldson et de Alvarez (32) mettent en parallèles les formes aiguës et les formes chroniques discoïdes du lupus. Ils constatent que le pourcentage d'in

terruption de grossesse est plus élevé dans
les formes d'évolution aigue 15 % contre
10 % dans les formes chroniques.

En plus de l'action particulière du lupus érythémateux aigu avec ses mécanismes propres qu'il reste à cerner (hormonaux, immunologiques, viraux), il faut voir en cette collagénose une maladie dont le retentissement sur le cours de la grossesse est le même que celui de tout agression violente. Le traitement, s'il est efficace, peut ainsi éliminer sinon diminuer cette action si défavorable.

En résumé, l'interruption de la grossesse est d'autant plus fréquente

- . que l'on se trouve devant une forme aigue.
- . qu'il existe une atteinte rénale associée (Murray, Dumont et Vagnon, Morin et Gernicon).
- . que le traitement ne puisse éliminer les exacerbations de la maladie (Dzubinski).

c) Les incidences sur l'accouchement :

C'est d'abord étudier la prématurité, ensuite le travail, enfin l'expulsion.

. Friedman et Rutherford (45) notent 15,8 % d'accouchements prématurés ; Garsenstein (48) 8 pour 32, soit 25 % ; Dzubinski (40) 2 pour 48 ; Siguier et Coll. (120) 1 pour 12 ; Donaldson (32) 33 pour 191 grossesses ; Dumont et Vagnon (38) 3 sur 7 ; Morin et Gernicon (95) 6 sur 20. On voit donc que le pourcentage de prématurité est incontestablement élevé allant suivant les auteurs de 8,3 % à 43 % .

. Le travail et l'expulsion foetale ont été mal analysés par les différents auteurs,

mais l'on peut dire que les difficultés rencontrées sont en relation directe avec les lésions viscérales et l'état général du moment des patientes. Si un accouchement par les voies naturelles est à redouter en raison d'une asthénie intense, d'une atteinte rénale ou cardiaque, par exemple, mal tolérée, une action thérapeutique par voie haute doit être entreprise.

. Il faut cependant insister sur le risque hémorragique que sont susceptibles de courir ces malades au moment du travail, de la délivrance ou du post-partum : il existe en effet dans le sérum de certaines lupiques des substances anticoagulantes anticorps anti-plaquettaires en particulier. C'est ainsi que Merril rapporte le cas d'une hémorragie intra-abdominale massive après une hystérotomie. Donaldson (32) cite une hémorragie cataclysmique du post-partum avec trouble de la coagulation. Ces accidents montrent l'importance particulière d'un bilan complet hématologique chez une lupique qui est sur le point d'accoucher, ou chez toute lupique, en général, susceptible d'être transfusée. Dans notre observation, la présence de tels anticorps a pu être éliminée. Il existait certes une anémie, mais celle-ci était "banale", non hémorragique, non hémolytique.

d) Les incidences sur le fœtus :

Le bilan des morts fœtales est lourd. La proportion de mort-nés au cours du lupus est considérable : Mund (98) constate 13 % de mort-nés, McCombs et Patterson (86) environ 20 % Seuls deux auteurs présentent des statistiques satisfaisantes : Siguier (120) aucun cas de mort-né sur 14 grossesses, Dzubinski (40) : seulement 2 sur 48 grossesses.

La prématurité joue un rôle très important, comme le montrent Morin et Gernicon (95) : tous les enfants nés vivants sont prématurés dans sa série et sur 6 prématurés

4 décédèrent dans les heures ou les jours qui suivirent leur naissance.

Abordons ici le problème de la transmission éventuelle de la maladie. En considérant tout d'abord les enfants morts chez lesquels ont été pratiquées des nécropsies, rien ne permet de penser qu'ils étaient atteints par la maladie. Notre observation, rappelons-le, semble confirmer ce point. Par ailleurs les observations concernant les enfants vivants sont optimistes.

- Siguier (120) ne signale rien de pathologique chez les 11 enfants vivants de sa statistique.

- La série de Dzubinski (40) portant sur 40 enfants vivants ne mentionne aucun fait particulier.

- Dumont et Vagnon (38) constatent dans leur série les mêmes conclusions : "chez leurs trois enfants le lupus ne semble avoir aucune influence sur le pronostic vital ou la croissance". (La recherche des cellules de Hargraves dans ces deux séries s'est montrée négative chez les nouveau-nés).

- Dans celle de Morin et Gernicon (95), sur les 6 enfants vivants, 2 présentaient des stigmates biologiques de la maladie lupique à savoir les cellules L. E.

C'est en 1954, que Bridge et Foley (9) mettent en évidence le phénomène L. E. chez le nouveau-né de mère lupique. D'autres auteurs par la suite le retrouvèrent soit dans le sang du cordon, soit chez l'enfant (Berlyne et Coll (6) ; Miljer et Olsen (92) ; Mund et Coll (98)). Ces différentes équipes pensent qu'il y a passage vraisemblablement passif d'une globuline gamma, lupoérythémateuse, à travers la barrière placentaire, véritable "facteur L. E." susceptible de migrer

électrophorétiquement avec la fraction gamma des globulines sériques, et de réagir avec les nucléoprotéines altérées en présence de polynucléaires vivants pour donner naissance aux inclusions caractéristiques de l'A.D.N. dépolymérisé dans les corps de Gros ou des cellules de Hargraves, sans toutefois déclencher chez l'enfant des manifestations cliniques de la maladie. De plus la durée du phénomène L. E. chez le nouveau-né (7 semaines environ) correspond à la durée de vie des gamma globulines maternelles transmises aussi passivement et auxquelles le facteur L. E. serait rattaché. Ainsi ce facteur L. E. ne semble représenter qu'une partie de la maladie ; à lui seul il ne la provoque donc pas chez l'enfant . Il convient d'apporter un correctif à cette opinion généralement admise.

- McCuiston et Schok (87) ont rapporté l'observation d'un nourrisson de 6 semaines porteur d'une éruption du visage et du cuir chevelu compatible avec l'hypothèse d'un lupus discoïde. La biopsie cutanée confirme le diagnostic. La recherche des cellules L. E. est négative. Onze mois plus tard la mère développe un lupus systémique.

- Hogg (66) a rapporté l'observation nécropsique d'un enfant mort au 2^e jour qui semblait avoir des signes d'un lupus systémique congénital avec des lésions vasculaires. Cependant l'association à une fibro-élastose sous endocardique complique l'interprétation de ce cas.

- Seip (116) en 1960 note un cas d'anémie hémolytique avec test de coombs positif, leucopénie et thrombopénie chez un enfant de 12 semaines dont la mère lupique a présenté au 4^e mois d'une quatrième grossesse des signes hématologiques. Chez l'enfant ces signes disparaîtront avant l'âge de 3 mois 1/2 . Un cas analogue est rapporté par Nathan et Snapper (102) en 1958.

- Enfin citons le seul cas français jusqu'à maintenant : cas ayant fait

l'objet de la thèse de Mme A. Delattre Paris 1968, et qui est celui d'un enfant prématuré de 7 mois 3/4 extrait par césarienne chez une lupique en pleine phase aigue avec atteinte rénale si grave qu'un transfert en milieu néphrologique fut nécessaire. L'enfant est vivant, pèse 1 kg 700 et présente des signes cliniques (éruption cutanée) et biologique avec cellules L. E. dans le sang. Le tout ne sera que transitoire.

On peut terminer ce chapitre de l'action du lupus sur la grossesse en reprenant les mots de Siguier (119).

"La grossesse est souvent fâcheusement influencée par le lupus et la fréquence de l'avortement et de la prématurité est plus grande chez les lupiques que chez les autres femmes enceintes. Le nouveau-né est cependant le plus souvent indemne et dans l'état actuel de nos connaissances sa vie n'est pas menacée."

D - ACTION DE LA GROSSESSE SUR LE L. E. D.

a) Considérations générales

L'influence de la grossesse sur l'évolution du L. E. D. a été très discutée.

Certains avec Cox (21) pensent que la grossesse n'est pas modifiée. Ceux sont :

- Ellis et Beretson (42).
- Donaldson et de Alvarez (32).
- Friedman et Rutherford (45).

Les deux premières équipes malgré des chiffres lourds, tels que 11 aggravations et 14 décès sur un groupe de 56 malades pour Ellis et Beretson, 13 aggravations pendant la grossesse et 31 dans le post-partum sur 81 malades avec une mortalité maternelle de 11 % pour Donaldson et de Alvarez, concluent qu'il n'est pas absolument certain que la grossesse aggrave le pronostic du lupus.

Friedmann et Rutherford, malgré le pourcentage de 33 % d'aggravations considèrent que le pronostic du lupus n'est pas modifié par la grossesse.

Dzubinski enfin, en rapportant le pourcentage de 22 % d'aggravations dans le lupus aigu et de 13 % environ dans le lupus subaigu, pense que cette collagénose ne paraît pas être aggravée par la grossesse.

. En fait, ces différents chiffres sont interprétés par des auteurs qui avaient une conception de l'évolutivité du lupus "en dehors de la grossesse" trop pessimiste ; opinion justifiée à une certaine époque mais qui actuellement ne l'est plus du fait d'un traitement mieux codifié (antipalludéen de synthèse, corticothérapie, immunodépresseurs) d'autant qu'un dépistage plus précoce de formes peu évolutives semble être de plus en plus fréquent. C'est ainsi que Siguier (120) considère que les chiffres cités reflètent une action aggravante indiscutable du L. E. D. sur la grossesse (le pronostic d'ensemble de cette maladie ayant été très amélioré dans la dernière décade). Ceci a été confirmé en 1964 par Kellum et Hazerick (72), lesquels sur 299 cas de lupus notent un pourcentage de survie de plus de 50 % après 5 ans, ainsi que par Dubois et Tuffanelli (36) en 1964, lesquels sur 520 observations portant sur 13 ans notent 50 % de survie après 6 ans d'évolution et un pronostic manifestement bien meilleur dans les cas

traités que dans ceux non traités.

. Il est donc fréquent de constater l'existence de poussées lupiques graves chez les patientes qui deviennent enceintes. Nombreuses sont les observations confirmant cette opinion :

- En 1950 Crawford et Leeper (22) entrevoient cette action.

- En 1953 Magnin et Garmier (84) notent une poussée évolutive au cours de deux grossesses chez une même malade.

- En 1954 Creyx et Coll.(23) rapportent une évolution fatale 3 semaines après un accouchement prématuré.

- En 1956 Turner et Levine (129), sur deux observations personnelles retiennent un cas quiescent sous corticothérapie et un lupus évoluant d'abord sous l'allure d'une néphropathie chronique pour se démasquer dans le post-partum de façon aiguë et aboutir à la mort dans les 6 mois.

- En 1963 Mund, Simson et Rotheffeld (98) eurent la possibilité d'observer l'évolution de la maladie avant, pendant et après la grossesse chez 12 femmes ayant présenté 29 grossesses. Onze d'entre elles subirent une aggravation certaine surtout en fin de grossesse et dans le post-partum.

- En 1965 Estes et Larson (43) sur 68 grossesses chez des lupiques font état de 26 % de formes aggravées par la grossesse.

- En 1965 Siguier et Coll.(120) notent une influence fâcheuse du lupus sur la grossesse, 6 fois sur 14 grossesses. Dans deux de ces cas la grossesse semble révéler le L. E. D. Cette équipe déplore 3 décès sur ces 6 grossesses chez 5 malades : 2 décès dans le post-partum immédiat, 1 décès après avortement thérapeutique et 3 autres poussées pendant la grossesse.

- En 1967 Dumont et Vagnon (38) insistent sur l'aggravation de la maladie lupique au cours de la grossesse : ils notent en effet 4 poussées lu-

priques sur 5 grossesses sous diverses formes :

- Péricardite lupique au 3e mois.
- Localisation cutanée lupique permettant le diagnostic de la maladie au 5e mois.
- Syndrome polyarticulaire faisant découvrir la maladie au 2e mois.
- Poussée lupique (albuminurie) au début du 4e mois.

- En 1970 Morin et Gernicon (95), en considérant leurs observations personnelles, ne peuvent que retenir l'influence néfaste de la grossesse sur la maladie lupique : 4 morts sur 7 observations (deuxième trimestre, post-partum immédiat et suites de césarienne). Parmi les 3 survivants ils notent une poussée lupique à expression pulmonaire survenue au 4e mois et guérie avant l'accouchement ; les deux autres "bénéficièrent" de l'interruption de leur grossesse.

- Quant à notre observation personnelle, il fut observé chez la patiente pendant sa seule grossesse deux poussées : la première, la plus importante, au 3e mois (après une extinction de la maladie de 12 mois environ) sous la forme d'une péricardite associée à une atteinte cutanée, polyarticulaire et rénale. De toutes ces manifestations, la néphropathie fut la seule rebelle malgré la corticothérapie intensive (et le traitement immunodépresseur tout au moins dans l'immédiat). La seconde poussée se situa dans les suites opératoires immédiates de l'interruption de la grossesse par voie haute : polyarthralgies, exanthème du visage en loup, ainsi qu'une reprise du syndrome inflammatoire. Ce tableau clinique fut très fugace après un renforcement de la thérapeutique corticoïde associée aux immunodépresseurs.

. Certaines époques semblent particulièrement propices aux poussées lupiques. Elles ont été diversement appréciées :

- Le début de la grossesse pour certains : Garsenstein (47) trouve une fréquence d'exacerbation trois fois plus élevée dans les 20 premières semaines. Notre malade subit sa poussée, enceinte de 3 mois 1/2.
- La fin de la grossesse : Friedmann et Rutherford (45) admettent qu'il y a autant d'accidents lors du dernier trimestre que lors du premier.
- La période du post-partum surtout : Siguier (120) la considère avec celle des trois derniers mois de la grossesse comme la période la plus dangereuse, véritable cap à franchir pendant lequel le pronostic vital maternel est mis en jeu de façon inquiétante.

Donaldson (31) admet que le post-partum immédiat et le post - abortum représentent une période cruciale (le travail de l'accouchement, même normal, constituant un "stress" fâcheusement ressenti).

Garsenstein (48) considère que le risque dans les 8 premières semaines du post - partum est 7 fois plus élevé que dans la période témoin chez la même malade.

Estes et Larson (43) trouvent 11 exacerbations sur 18 dans les 12 premières semaines qui suivent l'accouchement.

Ainsi le début de la grossesse, la fin de la grossesse et le post-partum (post - abortum dans certains cas) semblent être les difficiles étapes à redouter.

b) Cas particulier de l'association néphropathie lupique - grossesse

. Pendant la grossesse, il faut mettre l'accent sur l'importance des atteintes rénales pour le pronostic vital immédiat de la mère lupique. L'atteinte rénale est très fréquente dans le lupus en dehors de la grossesse. C'est elle qui, toujours en dehors de la grossesse, est responsable en grande partie de la mortalité dans cette affection (46 % pour Dubois (36) sur une série de 520 malades). D'autre part, la grossesse en elle-même prédispose aux accidents rénaux. C'est pour ces deux raisons que l'association grossesse et lupus est grevée d'un lourd pourcentage d'atteintes rénales.

. Le diagnostic ne se pose pas pour l'obstétricien si le lupus est connu, circonstance où les lésions rénales sont "attendues" et recherchées. Dans les néphropathies gravidiques isolées, la clé du diagnostic différentiel peut être trouvée, en dernier ressort, dans l'anatomo-pathologie c'est à dire dans la biopsie rénale. Mais celle-ci n'est pas toujours réalisable et ses dangers sont réels (hématurie grave dans un cas cité par Dumont et Vagnon(38)).

- Murray (100) : sur 11 lupus avec atteinte rénale note 9 décès dans les post-partum (7 en une à dix semaines et 2 plus tardivement).

- Garsenstein (48):sur les 4 décès qu'il déplore note l'existence de glomérulonéphrite.

. Cependant il ne faut pas oublier de citer certaines observations surprenantes quant à leur évolutivité. Siguier ne note, à propos d'une

néphropathie lupique confirmée histologiquement, aucun accident lors d'une grossesse qui fut menée ainsi à terme. C'est une exception.

. En résumé, l'unanimité semble être faite sur le pronostic extrêmement sombre de l'atteinte rénale chez une lupique enceinte. C'est justement cette atteinte rénale, persistante malgré le traitement corticoïde, qui à propos de notre cas nous a incités à mettre en route un traitement immunodépresseur.

A - BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MALADIE LUPIQUE

. L'étiologie de la maladie lupique reste inconnue. Il est bien établi à l'heure actuelle que cette affection s'accompagne de la production de nombreux auto-anticorps dont les plus caractéristiques sont dirigés contre les nucléo-protéines. L'absence de cytotoxicité des anticorps anti-noyaux présents dans le sang des enfants nouveau-nés de mère lupique ou transfusés à des receveurs non lupiques permet de douter que ces anticorps anti-noyaux soient responsables des multiples lésions tissulaires caractéristiques du L. E. D. Cependant il est bien établi que le complexe [antigène - anticorps] possède un pouvoir délétère sur le capillaire en particulier glomérulaire. Cette affirmation dernière suffit à motiver les efforts thérapeutiques en vue de réduire le potentiel immunologique de ces patients. Dans le cas où la pathogénie du L. E. D. est une auto-sensibilisation de type retardé (tissulaire) ou de type cellulaire (humoral), ce qui est une hypothèse très plausible (Clément F. (18)), le traitement immunosuppresseur serait aussi indiqué.

. L'origine de cette auto-immunisation a été différemment expliquée :

- L'hypothèse d'une modification (structurale) des antigènes propres à l'organisme, qui les rendrait auto-antigéniques, semble pouvoir être écartée.
- L'hypothèse de Burnett paraît recueillir encore actuellement les suffrages de la majorité des auteurs : au sein des cellules immunocompétentes de l'

organisme, des mutations surviendraient donnant naissance à des clones capables de synthétiser des auto-anticorps (théorie de "clones interdits").

- Il existe une troisième hypothèse déjà mentionnée en 1962 par Clément F., et reprise par ce même auteur en 1970 et basée sur "la rupture d'un état d'équilibre entre le capital antigénique de l'organisme et les cellules immunologiquement compétentes" par des "facteurs lupogènes déterminant entre autres une augmentation du taux des anticorps anti-nucléoprotéines, présents par ailleurs à très faible concentration chez de nombreux sujets, peut-être même habituels".

- Enfin nous rappellerons pour mémoire une étiologie virale.

. Ainsi la conception d'une étiopathogénie de nature immunologique dans le L. E. D. a conduit à partir de 1951 à utiliser les immunodépresseurs. L'effet des cytostatiques est démontré dans le L. E. D. de façon empirique en tant qu'immunosuppresseur par action non seulement sur "la multiplication des clones responsables" qu'ils dépriment, mais aussi sur les tissus malades soit par un mécanisme non immunologique (anti-inflammatoire) soit par un mécanisme immunologique (en diminuant la fixation des auto-anticorps et des complexes antigènes anticorps sur la cellule, ou en réduisant le nombre ou le pouvoir pathogène des cellules responsables de l'immunité dite "retardée").

. Les agents chimiothérapeutiques semblent avoir une action sur toutes les cellules actives de l'organisme, essentiellement celles à haut taux de division cellulaire : ils touchent en particulier les tissus myélopoïétiques avec risque d'aplasie médullaire, les lignées germinales avec risque de stérilisation enfin, le fœtus dont la caractéristique est d'être représenté par une forte division cellulaire. On s'attendrait donc dans cette dernière éventualité soit à des avortements si les dégâts induits étaient sévères, soit à des malformations congénitales chez le nouveau-né si la grossesse se poursuivait jusqu'à son terme. Le

délicat problème de l'emploi des cytostatiques au cours de la grossesse prend de plus en plus d'importance de nos jours en raison de leur plus large indication chez la femme en période d'activité génitale.

B - LES MEDICATIONS

a) Les différents immunodépresseurs

Etant donné leur extrême diversité il est bon de rappeler ici les différents médicaments pouvant être considérés comme immunodépresseurs

. Parmi les produits de synthèse utilisables en clinique :

+ Les agents alkylants :

- Les moutardes.

. Série aliphatique :

Méthyl - β chloréthylamine ou Caryolysine^x

Mannomystine ou Dégranol^x

Cyclophosphamide ou Endoxan^x

. Série aromatique :

Chlorambucil ou Chloraminophène^x

Phénylalanine moutarde ou Alkérane^x (France)

forme racémique : Sarcylsine^x (Russie)

forme lévogyre : Melphalan^x (Anglo-Saxon).

- Les éthylènes - imines.

- Triéthylène mélamine ou T. E. M.^x

- Thio-triéthylène -phosphoramine ou T. E. P. A.^x ou thiotepa^x

- Ethylène amine quinone ou E 39^x

- Les esters sulfoniques.

- Diméthylsulfonyl dioxybutane ou Busulfan^x ou Misulfan^x

- Dibromomanitol

+ Les anti-métabolites :

- Les anti-foliques :

Acide amino 4 - méthyl 10 - folique : Méthotrexate^x

- Les anti-purines :

6 - Mercaptopurine ou 6 - MP ou Purinethol^x

Azathiopurine ou Imuran^x

6 Thioguanine

- Les anti-pyrimidiques :

5 - Fluoro - uracile

Cytosine - arabinoside

+ Parmi les autres agents de synthèse :

- Méthylglyoxalguanide

- Méthylhydrazine ou Natulan^x

- Hydroxyurée

+ Parmi les produits extraits des micro-organismes :

- Actinomycine D

- Mitomycine C

- Rufochromomycine

- Rubidomycine

+ Parmi les produits extraits de plante :

- Les dérivés de la Colchicine :

Déacétylméthylcolchicine ou Démécoline^x

Déacétyl-thio-colchicine ou Thiocalciran^x

- Les alcaloïdes de la pervenche :

Vincalécoblastine ou Velbe^x

Vincristine ou Leurocristine^x (ou Oncovin^x)

- . Parmi les hormones, sérum :

- Le sérum anti-lymphocytaire.
- Hormones cortico-surénales (prednisone....)

b) Leurs mécanismes d'action

Il peut être étudié à trois niveaux : biochimique, cellulaire et tissulaire.

Au niveau biochimique

Les immunodépresseurs déterminent des lésions biochimiques au sein des chaînes qui aboutissent normalement à la synthèse des acides nucléiques (A.D.N. et A.R.N.) et à la synthèse des protéines. Il y a donc inhibition de la division cellulaire ainsi que de la production des anticorps par les cellules lympho - plasmocytaires.

Les agents alkylants sont des substances radiomimétiques. Les radicaux alkyles (-Ch₂ - Ch₂) libérés par ces agents dénaturent les acides nucléiques et les enzymes cellulaires en se fixant aux groupements fonctionnels externes des acides aminés et des enzymes. Dans le cas du cyclophosphamide, la liaison phosphamide est scindée en présence de phosphamidases et l'ion éthylène - immonium est libéré "in situ".

Les antimétabolites viennent "gripper" les rouages du métabolisme cellulaire et ainsi l'arrêtent progressivement. Composés à structure voisine des métabolites cellulaires normaux, ils bloquent la synthèse

des acides nucléiques et des protéines en se substituant aux métabolites normaux.

An niveau cellulaire :

Conséquence de leur action biochimique, les immunodépresseurs sont essentiellement anti-mitotiques. Or la division cellulaire est indispensable à l'immunisation d'un individu, c'est-à-dire à la production d'anticorps. Les réactions immunitaires qui découlent de certaines stimulations antigéniques sont sinon absentes, au moins réduites.

L'expérimentation montre que l'endoxan (ainsi que le chloraminophène, le méthotrexate, le purinéthol, et le natulan) inhibe les réactions immunitaires s'ils sont administrés dans les premiers jours qui suivent la stimulation antigénique. D'autre part, l'endoxan (ainsi que l'irradiation corporelle totale, le T. E. M., le busulfan) les inhibe s'il est administré avant la stimulation antigénique.

On peut expliquer ces données expérimentales par le fait que les substances actives uniquement avant le stimulus antigénique agiraient en altérant la cellule lymphoïde, les diminuant en nombre et les empêchant de se multiplier. Quant aux substances n'agissant qu'après stimulation antigénique : ceux sont en gros les antimétabolites qui entrent en compétition au moment où a lieu la synthèse des acides nucléiques et des protéines (c'est-à-dire des anticorps). Toutefois les alkylants peuvent agir également après la stimulation antigénique en dénaturant les acides nucléiques et les enzymes nécessaires à la multiplication cellulaire et à la synthèse des anticorps. Les antimétabolites, par contre, sont inefficaces s'ils sont administrés au moment où les cel-

lules immunocompétentes sont au repos, c'est-à-dire avant le stimulus antigénique.

Au niveau tissulaire :

D'une manière générale, on note une action tissulaire commune à tous les immunodépresseurs, à savoir la freination des réactions lymphoïdes. C'est l'action recherchée par leur emploi. Cependant ces différents corps présentent des effets secondaires qu'il faut bien connaître :

Le risque d'aplasie médullaire : la surveillance d'un tel traitement est basée en partie sur le contrôle des chiffres de la numération sanguine : en particulier sur la leucocytose. Certains auteurs pour s'assurer qu'un traitement immunodépresseur est efficace, exigent des leucopénies induites aux alentours de 4 000 globules blancs par mm³. Un cas particulier doit être individualisé : il s'agit de la prednisone, immunodépresseur, qui provoque la fonte du tissu lymphoïde et qui associée à d'autres cytostatiques, réduit leur myélotoxicité. Il y a même stimulation de la granulopoïèse ainsi que de l'érythropoïèse.

Les risques de lésions digestives.

Les risques de lésions gonadiques.

Enfin le risque d'embryopathies (que nous reverrons plus loin).

Il existe d'autres effets indésirables particuliers à chacun des immunodépresseurs. Le cyclophosphamide détermine, quant à lui, une alopecie transitoire, des cystites hémorragiques aseptiques dues à l'action irritante des produits de catabolisme de cette moutarde au niveau de la vessie, enfin plus rarement des atteintes hépatiques.

En résumé , les immunodépresseurs agissent à des niveaux différents

ment. En associant deux immunodépresseurs (alkylant et antimétabolites ou deux antimétabolites) qui ont des actions différentes, on peut obtenir une synergie laquelle se manifestera par une dépression notable des réactions immunitaires ; mais cette synergie augmentera notablement le danger d'une atteinte de toutes les cellules actives de l'organisme et en particulier favorisera l'aplasie médullaire. C'est rappeler ici l'action particulière myéloprotectrice des corticoïdes. C'est dire l'importance de l'association alkylant ou antimétabolite à un corticoïde. Enfin les immunodépresseurs ont une action anti-inflammatoire. Ils inhibent l'infiltration des tissus par les cellules mononucléées qui s'y accumulent lors des phénomènes inflammatoires.

C - LEURS INDICATIONS DANS LE L. E. D.

a) Dans le L. E. D. en général

. Comme nous l'avons vu, le premier cas d'utilisation des moutardes dans le L. E. D. remonte à 1951 par Dustan et Coll. Cette thérapeutique, très agressive à ses tout débuts, fut supplantée par le traitement corticoïde puis fut reprise en raison d'une meilleure tolérance des produits immunodépresseurs et surtout en raison des échecs de cette corticothérapie. C'est ainsi que les observations se multiplièrent :

- En 1953 Rohn (109) sur 5 L. E. D. traités soit par la moutarde azotée par voie intra-veineuse, soit par le T. E. M. per os, obtient 3 résultats favorables et 2 échecs.

- En 1954 Dubois (35) mentionne 7 échecs sur 7 L. E. D. traités par les mêmes dérivés (moutarde azotée et T. E. M.) aux mêmes doses.

- En 1960 Dameschek (26) rapporte 8 L. E. D. ayant été améliorés par la 6 - T.G. ou la 6 - M. P. , associée à la cortisone.
- En 1961 Lee (78) a pu améliorer un L. E. D. grâce à l'emploi de la 6 - M. P. ; mais celle-ci dut être interrompue en raison de la survenue d'une aplasie médullaire.
- En 1962 Clément (17) à propos de la sarcolysine employée dans le L. E. D. note sur 4 cas : un succès avec toxicité médullaire importante , deux rémissions incomplètes transitoires et un échec.
- La même année Eisen (41) employant la 6 - T.G. obtient sur trois L. E. D. ayant la particularité d'être corticorésistants, 2 résultats favorables et 1 échec.
- En 1963 Carpentier rapporte 2 bons résultats et 2 échecs dans quatre cas de L. E. D. traités par la 6 - T.G. associée aux corticoïdes.
- En 1964 Hill (65) publie un bon résultat obtenu par le cyclophosphamide utilisé en intra-veineux dans un premier temps, et relayé ensuite par la voie orale. Ce L. E. D. était cortico-dépendant.
- Toujours en 1964 Demis (28) cite 2 bons résultats et 3 échecs sur 5 L. E. D. traités par la 6 - T.G.
- Mackay et Coll (82) la même année, utilisèrent avec succès la mercaptopurine et l'azathioprine, qui est un dérivé de la mercaptopurine , chez deux patients présentant chacun une hépatite lupique.
- En 1965 Cheng Siang (15) rapporte pour la période de 1963 à 1966, neuf observations de L. E. D. traité par le cyclophosphamide : 3 rémissions complètes, 3 rémissions incomplètes et 3 échecs (le 1er échec étant dû à l'importance des effets secondaires provoqués par le cyclophosphamide : aggra -

vation des lésions buccales préexistantes, alopecie et granulopénie majeure; le second échec en rapport avec syndrome néphrotique incontrôlé ; le troisième dû à une hépatite lupoiide qui évolua vers une insuffisance hépatique terminale). Il faut bien remarquer que ces auteurs utilisèrent le cyclophosphamide isolément et dès le début de la maladie. Les deux premiers échecs cités furent améliorés par les corticoïdes. Les auteurs concluent à l'efficacité du traitement par le cyclophosphamide dans les formes subaigues.

- Enfin en 1970 Clément F. (18) en reprenant tous ses cas de L. E. D. traités par les immunodépresseurs note:

avec la sarcolysine, 4 cas (cf plus haut)

avec le méthotrexate, 5 cas : une amélioration très nette dans 4 cas, partielle

dans un cas au prix d'une toxicité médullaire relativement faible, mais hépatique prépondérante. (Efficacité nette sur les lésions cutanées et articulaires).

avec l'alkéran, 4 cas : un échec et trois succès dont 2 francs et 1 partiel avec une toxicité médullaire acceptable.

. On remarque donc, d'une façon générale, que la chimiothérapie immunosuppressive a, à son actif, de bons résultats. Au début de leur emploi, les améliorations n'étaient pas constantes, comme le prouve la série de Dubois en 1954. Il faut, en effet, tenir compte de chaque cas particulier avec sa résistance totale ou partielle aux thérapeutiques classiques (en particulier aux corticoïdes), avec sa durée d'évolution avant l'emploi des cytostatiques, enfin avec les modalités de son traitement (isolé ou associé à d'autres thérapeutiques, voie d'administration, posologie, durée, etc...).

. En pratique, les immunodépresseurs ont des indications très précises dans le L. E. D. : lorsque les thérapeutiques classiques et notamment les corticoïdes ont prouvé leur inefficacité. C'est ainsi que ce délicat traitement est justifié dans les formes graves de la maladie qui font échec aux corticoïdes, c'est-à-dire :

- En cas de formes cortico-résistantes.

- En cas de formes cortico-dépendantes. (La dose limite de prednisone à ne pas dépasser étant, pour certains auteurs, égale à 10 mg/jour, dose au-dessus de laquelle on parle de résistance).

- En cas de maladie lupique où le traitement corticoïde ne peut-être institué en raison de l'existence de contre-indications : diabète, ulcères gastroduodénaux, syndrome de Cushing, hypertension artérielle, manifestations psychiatriques... Cependant la mise en route du traitement immunodépresseur ne doit pas être retardée car l'affection, en entrant alors dans sa forme chronique avec des lésions constituées, n'est plus accessible à ce traitement (ce retard pouvant ainsi expliquer, pour certains auteurs, certains échecs).

b) Dans la néphropathie lupique en particulier :

- Un cas particulier , à propos des indications des immunodépresseurs dans le traitement du L. E. D. doit être individualisé et envisagé. Il s'agit de l'atteinte rénale au cours du lupus et de son traitement.

- Tout d'abord il est intéressant pour apprécier et comparer les résultats obtenus par les immunodépresseurs, de définir les caractéristiques rigoureuses d'une rémission (Milliez P. et Coll. (93)).

Une rémission complète est la disparition de tous les signes cliniques et biologiques obtenus pendant une période supérieure à 1 an après la fin du

traitement.

Une rémission incomplète est l'obtention d'une modification nette de l'ensemble des signes cliniques et biologiques : diminution de la protéinurie à moins de 1 g/ 24 heures, régression de l'hématurie microscopique, stabilisation des épreuves fonctionnelles rénales sans syndrome hypertensif ou signes d'évolutivité.

Les échecs : formant tous les autres cas.

- La néphropathie lupique s'exprime sur les plans clinique et biologique de la même manière que toute néphropathie glomérulaire : protéinurie, syndrome néphrotique, hypertension artérielle, réalisant par leur association éventuelle divers tableaux.

- Sur le plan anatomo-pathologique, des travaux de Baldwin et McCluskey (3), de ceux de Pollak et Pirani (106), de ceux de Richet et Coll. enfin, il ressort que le parenchyme rénal prélevé chez des sujets atteints de lupus peut revêtir quatre aspects histologiques principaux : aspect normal ou lésions glomérulaires minimes, glomérulite extra-membraneuse, glomérulite focale et glomérulite proliférative diffuse.

- Sur le plan évolutif, une néphropathie lupique doit être considérée comme chronique après deux ans d'évolution.

- En raison des théories pathogéniques du L. E. D. et de celles de son atteinte rénale, diverses drogues immunosuppressives furent utilisées. En 1963 Kellum R. E. et Haserick J. R. (71), à propos de l'emploi du méchloréthamine (caryolysine^x), présentent à partir de 211 cas de L. E. D. une série de 84 atteintes rénales initiales. Parmi ces 84 patientes, 42 reçurent de la méchloréthamine (19 syndromes néphrotiques, 21 gloméruloné -

phrites, 2 atteintes rénales non classables). Les 42 autres en furent exempts (9 sd. néphrotiques, 31 glomérulo-néphrites, 2 impossibles à classer). En raison d'un éventail assez large des posologies immuno suppressives chez ces différents patients il était difficile de tracer une conclusion univoque. Cependant il apparaît que l'utilisation de méchloréthamine dans les néphropathies lupiques ait un effet à long terme définitif et bénéfique: durée moyenne de tous les patients avec atteintes rénales traitées par immunodépresseur égale à 42 mois ; chez les patients non traités par la caryolysine : 30 mois. Ces auteurs ont les premiers insisté sur la rapidité d'installation du traitement immunodépresseur qui doit être institué avant la constitution des lésions glomérulaires irréversibles déterminées par le complexe [Ag - Ac] .

En 1965 Milliez P. et Lagrue G. (93) font état, avec un recul de 7 ans, de 107 cas de néphropathies traitées par immunodépresseurs : soit par la méchloréthamine I. V. , soit par le chlorambucil P. O. Cette chimio - thérapie était toujours complétée par une corticothérapie s'il n'exis - tait pas de contre - indications. Ils individualisaient quatre syndromes néphrotiques lupiques dont deux entrèrent en rémission complète (syndromes récents). Les deux autres se soldèrent par des échecs (syndromes chroniques).

En 1965 Shearn (118) publie sur quatre syndromes néphrotiques lupiques cortico - résistants deux rémissions incomplètes et deux échecs.

En 1965 Lorenzen (80) constate l'échec du traitement par la 6 - Mercaptopurine P. O. au cours d'une néphropathie lupique.

West (138) en 1965 publie une rémission complète et trois échecs à propos de qua-

tre glomérulonéphrites au taux de complément abaissé et une rémission complète pour une néphropathie lupique. Les deux rémissions complètes ayant été obtenues par l'emploi du cyclophosphamide per os. Cheng Siang et Coll. (15) en 1966 sur trois cas d'atteinte rénale d'origine lupique notent après traitement d'emblée par le cyclophosphamide une rémission complète en cas de glomérulonéphrite et deux échecs lors de deux syndromes néphrotiques (à noter l'amélioration de ces 2 derniers cas après arrêt du cyclophosphamide et institution d'une corticothérapie). Quant à notre observation, il s'agit d'une rémission complète car les signes d'atteinte glomérulaire observés lors de la poussée lupique ont disparu depuis plus de un an et demi. Le cyclophosphamide était employé en association avec la prednisone, laquelle avait prouvé, employée isolément, son inefficacité.

Dans cette liste qui est loin d'être exhaustive, l'emploi des immunodépresseurs dans les néphropathies lupiques paraît être encourageant. Ce traitement trouverait même sa pleine efficacité dans ces atteintes rénales lupiques. Cependant il faut être prudent dans l'interprétation de ces résultats car il est encore trop tôt pour se faire une opinion précise sur l'effet de ces drogues sur les manifestations rénales : le nombre de cas traités demeure faible, les effets sur l'atteinte rénale ne sont pas spécifiquement analysés, enfin dans la majorité des cas les corticoïdes sont administrés simultanément. Enfin il faut remarquer qu'aucune étude n'a été faite jusqu'à présent au sujet des résultats du traitement immunodépresseur en fonction du type histologique de l'atteinte glomérulaire (étude sous-tendue par un examen histologique rénal systématique, le plus précoce

kard et Coll. (34), nous sommes en droit d'être optimistes ; d'autant que Russel P. (113) a pu retarder le développement des glomérulonéphrites léthales qui touchent avec une grande fréquence les souris de certaines grandes lignées (NZB x NZW) par le cyclophosphamide (les lésions glomérulaires trouvées chez ces souris sont du type lupique avec présence d'anticorps anti-A.D.N., des cellules L.E. et d'un test de Coombs positif). Etant donné qu'à l'heure actuelle un même mécanisme est invoqué dans la pathogénie des diverses variétés de glomérulopathies lupiques (mécanisme immunologique), il faut être LARGE dans les indications des immunodépresseurs et traiter toute néphropathie lupique par ces agents. Cela sous-entend naturellement, l'existence d'une cortico-résistance (au sens large) laquelle est vérifiée pour les lésions glomérulaires minimales et pour les glomérulites extramembraneuses. Il n'en est pas de même des glomérulites prolifératives où des fortes doses de corticoïdes ont une certaine action. C'est souligné avec Fries et Coll. (46) l'intérêt de l'emploi des immunodépresseurs en association avec les corticoïdes à doses réduites donc mieux supportées.

c) Conclusion

Il est donc légitime d'employer les immunodépresseurs dans le L.E.D. lorsqu'une corticothérapie est ou sera inefficace à fortes doses ou lorsqu'elle entraînera des effets secondaires sévères. Enfin il est également légitime de les employer au cours des néphropathies lupiques (au sens large c'est-à-dire confirmées par la biopsie rénale car il peut exister des atteintes histologiques plus ou moins latentes cliniquement).

D - LES INCONVENIENTS

Nous venons ainsi de définir très schématiquement les indications des immunodépresseurs dans le L. E. D. Ils ont à leur actif des succès. Cependant cette thérapeutique ne doit en aucun cas être une panacée si l'on veut éviter une floraison des effets secondaires si redoutés. Sans oublier les inconvénients particuliers à chacun des cytostatiques, il faut rappeler parmi les actions indésirables communes à tous ces médicaments leur action abortive et tératogène.

La littérature est très circonspecte sur l'emploi des immunodépresseurs au cours de la grossesse chez les femmes lupiques. Cependant, devant la gravité de certaines affections malignes qui, manifestement, mettent en jeu le pronostic maternel, et devant l'élargissement des indications des cytostatiques à d'autres maladies ayant, en particulier, une étiologie immunologique, certains auteurs ont tenté de préciser plusieurs points.

- Ce fut le cas de Sokal et Lessman (124) qui regroupèrent les rares publications faites jusqu'en 1960 :

Thiersch (127) en 1952 provoque chez 12 patientes enceintes de moins de deux mois, et traitées par l'aminoptérine dix avortements. Les "deux échecs" furent avortés chirurgicalement. On y observait des malformations.

Le même auteur, sur une autre série à peu près identique de 12 patientes, note chez 6 d'entre elles un avortement "induit" médicamenteux ; cinq subirent une évacuation utérine chirurgicale ; la dernière mena sa grossesse jusqu'à terme et accoucha d'un enfant anencéphalique qui survécut douze jours.

Warkang et Coll en tentant un avortement avec l'aminoptérine, obtinrent chez la femme enceinte une toxicité médullaire très importante. La grossesse, malgré ce traitement qui se voulait abortif, fut menée jusqu'à terme. L'enfant présentait des malformations.

Metzer rapporte 4 observations : la première pouvant se superposer à celles décrites précédemment. Par contre aucune anomalie foetale ne fut observée dans les trois autres cas qui comprenaient un traitement anti-folique pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Diamond (29) en 1960 rapporte de nombreuses malformations congénitales chez une patiente traitée pendant la grossesse alternativement par du Busulfan et de la 6 - Mercaptopurine.

Izumi fait mention de douze observations qui ont la particularité de n'être traitées qu'après la fin du 1er trimestre de la grossesse : 3 cas traités par le Busulfan, 7 cas par la 6 - Mercaptopurine, 2 cas par la Désacétyl-méthylcolchicine. Cet auteur note partout des accouchements normaux à terme d'enfants ne présentant aucune malformation congénitale.

Sokal et Lessman, en conclusion de leur étude, insistent sur la difficulté à se faire une opinion sur l'emploi de ces drogues au cours de la grossesse en raison d'un recul (d'une décade) très insuffisant. En effet, dans l'hypothèse d'un nouveau-né apparemment indemne de toute malformation congénitale, on ne peut prévoir ou constater l'effet, s'il existe, des immunodépresseurs à long terme sur les gonades par exemple (retentissement qui dans ce cas précis ne se

remarquera qu'aux alentours de la puberté). Malgré ces réserves, de taille, ces auteurs recommandent dans le cas d'emploi forcé des immunodépresseurs au cours de la grossesse.

- l'utilisation d'un seul agent cytostatique pour éviter l'action synergique de ces produits.

- l'utilisation différée après le premier trimestre de la grossesse.

- enfin, utilisation des drogues réputées moins nocives contre le fœtus

Cette dernière proposition nous semble être plus sujette à cautionner depuis 1960 de nouveaux produits ont été employés. A partir de cette mise au point d'autres auteurs firent part de leur propre expérience dans ce domaine.

- En 1963 Shearman et Coll (117) publient une observation chez une lupique chez qui l'association de corticoïdes et mercaptopurine (25 mg/ 24 heures P.O.) avait entraîné une rémission complète. Une grossesse survient. Le traitement fut cependant maintenu. La patiente accoucha à terme d'un enfant mâle vivant. Il ne fut trouvé aucune malformation congénitale évidente. De plus l'étude des chromosomes de l'enfant était normale.

- En 1966 Gillibrand M.B. (50) cite un traitement par l'azathioprine, chez une femme lupique avec atteinte rénale chez qui survient une grossesse découverte après douze semaines de prise de l'antimétabolite. Ce traitement qui avait largement déprimé sa moelle fut suspendu. Une toxémie gravidique débuta en raison de l'aggravation de l'atteinte rénale et il fut procédé à une césarienne à la 35 e semaine. Le nouveau-né était normal . Cet auteur conclut de façon très téméraire semble-t-il en écrivant que "le traitement immunodépresseur loin d'interrompre la grossesse, au contraire en favorisa l'évolution" .

Cette grossesse était doublement menacée par les " réponses immunitaires anormales que l'on rencontre dans le lupus qui on le sait est source d'avortements et par l'évolutivité particulière de la néphropathie lupique".

Les auteurs français sont beaucoup plus prudents et à juste raison :

Chassagne (14) en 1966, en évoquant les cytostatiques au cours de la grossesse interdit formellement leur utilisation dans les 3 premiers mois de la grossesse pendant lesquels seule la corticothérapie est acceptée (malheureusement l'on sait les limites de ce dernier traitement dans le L. E. D.).

Godeau et Schaeffer (51) faisaient remarquer en 1966 que le traitement immunodépresseur administré à des jeunes femmes lupiques susceptibles d'être enceintes se heurte au risque de malformations foetales, bien que l'on ait constaté des grossesses évoluant favorablement sous traitement immunodépresseur.

On voit bien que ce problème est loin d'être résolu. Si l'on n'accepte pas de courir le risque d'accidents malformatifs chez le nouveau-né et si le traitement immunodépresseur est la seule et dernière ressource, l'interruption de la grossesse peut prendre ici place.

L'interruption de la grossesse soulève, comme toujours, des problèmes beaucoup plus généraux, indépendants de l'affection causale : problèmes qui ne peuvent être tranchés de façon définitive en raison des multiples facteurs extra-médicaux éthiques et religieux.

Cette interruption peut être posée lorsque le risque vital maternel est manifeste. Il est un cas dans la maladie lupique où ce risque est reconnu unanimement : celui d'une néphropathie grave associée. Cependant même dans ce cas, il faut avec Siguier et Coll (120) tenir compte d'un facteur important semble-t-il : l'existence ou non lors de la fécondation d'une rémission partielle ou totale de la maladie (facteur relativement favorable quant au pronostic ultérieur). C'est ainsi que sur huit grossesses non influencées par le lupus, ces mêmes auteurs notent ce fait ; dans deux observations, en particulier où le pronostic paraissait des plus sombres (psychose aigue et surtout atteinte rénale alarmante), l'évolution fut déroutante. Hartemann (64) rapporte le cas d'une malade présentant un syndrome néphrotique sévère : la grossesse est menée sans encombre.

L'arrêt de la grossesse sous quelque forme que ce soit risque d'entraîner une flambée évolutive du L. E. D. (rappelons le danger du post-partum). D'une façon générale l'interruption de la grossesse est donc rejetée. En 1966, Friedmann (45) s'oppose à cette intervention. Donaldson et de Alvarez (32) rapportent 12 cas d'interruptions provoquées de grossesse sur une série de 81 patientes. Une seule fois l'état de la malade est amélioré. Chez les 11 restantes

le lupus est soit inchangé, soit réactivé dans le post-abortum. Trois malades meurent soit un pourcentage de 25 %. Ces auteurs précisent même que cette haute mortalité ne semble pas être due au caractère aigu des formes en présence : en effet, ils citent cinq avortements thérapeutiques dans le cas du lupus chronique avec une mort dans la période du post-abortum. Pour Siguier l'avortement thérapeutique est contre - indiqué. Dans sa série de 12 observations, le seul cas s'est soldé par un décès dans les jours qui ont suivi le post-abortum. Enfin Grupper et Marcel (56) concluent formellement : " l'avortement thérapeutique est aussi dangereux que la poursuite de la grossesse et doit être proscrit ".

Cependant l'indication de l'avortement thérapeutique peut parfois être discutée :

- Magnin et Garmier (84) en 1953 posent l'indication de l'avortement thérapeutique sur : 1) La haute gravité des accidents survenus lors d'une grossesse antérieure (1951) et terminée par un avortement spontané.

- 2) La reprise des phénomènes évolutifs dès le début de la nouvelle grossesse.

Ces deux constatations permettent à ces auteurs d'affirmer que la vie de leur malade est en danger. La grossesse est donc interrompue au cours du 2e mois. L'amélioration est spectaculaire.

- En 1958 Murray et Simpson (100), soulignant le mauvais pronostic foetal dans le lupus à forme rénale, admettent que l'interruption est justifiée lorsque l'albuminurie augmente.

- En 1964 Napiorkowska (101) constate une période post-abortive normale chez une lupique chez qui " pour des raisons sociales " avait été pratiquée

une interruption de grossesse.

- Dumont et Vagnon (38) citent un avortement thérapeutique pratiqué en raison d'un lupus rénal : la période du post-abortum est excellente.

- Morin et Gernicon (95) sur les trois malades qui survécurent de leur affection (sur sept), deux "bénéficièrent" de l'interruption thérapeutique de leur grossesse, ce qui entraîna une amélioration de la maladie lupique dans ces deux cas où l'atteinte rénale était manifeste et évolutive.

- Notre observation comprend une interruption provoquée de la grossesse. Cette indication fut posée car l'atteinte rénale n'était, en aucune manière, contrôlée par la corticothérapie à fortes doses. Un traitement immunodépresseur contre indiqué dans une grossesse normale, semblait être justifié en raison de l'importance de la note rénale si péjorative aussi bien pour l'évolution de la grossesse que pour la survie maternelle. La décision de la mise en route de ce traitement fut très hésitante car elle impliquait de façon presque formelle une interruption de grossesse en raison du risque qui était pris de provoquer des malformations fœtales. La patiente mise au courant de cette éventualité n'accepte la poursuite de la grossesse qu'à la seule condition que ce risque fut éliminé de façon formelle, ce qui était, bien entendu impossible. C'est dans cette optique, que fut réalisée cette interruption de grossesse, plutôt que dans celle d'une amélioration problématique de la maladie lupique après cet acte chirurgical. L'avortement thérapeutique fut donc pratiqué à la fin du 5e mois par voie haute, associé à une stérilisation (ligature des trompes). Les suites opératoires furent, dans l'essentiel, simples : les signes cliniques et biologiques de l'atteinte glomérulaire régressèrent nettement (action isolée des cytostatiques ou action combinée des cytostatiques et de l'interruption de la grossesse ? Il est difficile de le dire).

La patiente présentait à sa sortie : une urée sanguine normale, un compte d'addis non perturbé. L'albuminurie quotidienne était intermittente.

On peut donc dire que l'interruption de la grossesse dans le cas où le danger vital maternel est immédiat ne doit pas être rejetée systématiquement , surtout si l'on s'aide de toutes les thérapeutiques médicamenteuses mises à notre disposition. Il faut cependant rappeler que les cas cités ci-dessus concernant des périodes post-abortives non compliquées restent des cas isolés et il semble bien que l'avortement thérapeutique ne puisse être utilisé qu'à titre exceptionnel sinon "désespéré".

Vu le Président de thèse

/ Vu le Doyen de la Faculté

Professeur Jean LENEGRE

Professeur Henri JEROME

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ABD - RABBO H. - Le nitro - imidazole dans les maladies du collagène (lupus érythémateux disséminé). J. Trop. Med. Hyg., 1970, 73, 47.
2. AMIEL J. L. - L'immunodépression. Table ronde Europa Médica (Turin, oct. 1969) : utilisation pratique des immunodépresseurs. "Les cahiers de Médecine", 1970, 11, 383.
3. BALDWIN D. S. et McCLUSKEY R. T. - Renal involvement in systemic lupus erythematosus. in E. Lowell Becker : structural basis of renal disease. 1 vol., New York, 1968, Harper & Row ed., p. 429.
4. BANERJEA J. C. - Pericardial effusion with nephrotic syndrom in systemic lupus erythematosus. A case report with review of literature. Deutsch. Med. Wschr., 1969, 94, 274.
5. BERENBAUM M. C. et Coll. - Immunosuppressive agents. Brit. Med. Bull., 1965, 21, 140.
6. BERLYNE G. M., SHORT I. A., VICKERS C. F. H. - Placental transmission of the L. E. factor. Report of 2 cases. Lancet, 1957, 2, 15.
7. BERNIE J. J. et Coll. - Maladie avec auto-anticorps. Conc. Med., 1963, 85, 531.
8. BOYD A., STODDART F. J., PIERCE D. F. - S. L. E. simulating toxemia of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec., 1957, 54, 1062.
9. BRIDGE R. G., FOLEY F. E. - Placental transmission of L. E. factor. Amer. J. Med. Sci., 1954, 227, 1.
10. BRODY G. L. et al. - Influence of cyclophosphamide on homograft rejection. J. A. M. A., 1965, 191, 297.
11. BURCKHARDT W. - Foyers érythémateux disséminés avec néphrose et polyserite ; aggravation aigue par la grossesse. - Dermatologica, 1962, 124, 262.

12. BURMAN D. , OLIVER R. A. M. - Placental transfer of L. E. factor. J. Clin. Path. , 1958, 11, 43.
13. CHASSAGNE P. - Le risque thérapeutique chez la femme enceinte. Rev. Prat. (Paris), 1966, numéro spécial, 31 bis, 147.
14. CHASSAGNE P. et Coll. - Action sur le lupus des substances chimiques utilisées dans le traitement des hémopathies malignes. Nouv. Rev. Fr. Hémat. , 1962, 2, 272.
15. CHENG SIANG SEAH , WONG K. M. , CHEW A. G. K. et JAYARATNAM F. J. - Cyclophosphamide in the treatment of S. L. E. : Brit. Med. J. , 1966, 1, 333.
16. CHRISTIAN C. L. - Immune complex disease. New Engl. J. Med. , 1969 , 280, 878.
17. CLEMENT F. - Essai de traitement du L. E. D. par les antimétabolites. Schweiz. Med. Wschr. , 1962, 92, 1361.
18. CLEMENT F. - Le traitement du L. E. D. Médicaments dits immunodépressifs. Schweiz. Med. Wschr. , 1970, 100, 333.
19. COMERFORD F. R. et COHEN A. S. - The nephropathy of S. L. E. Medicine (Baltimore), 1967, 46, 425.
20. CORLEY C. C. , LESSNER H. E. et CARSEN W. F. - Azathioprine therapy of "autoimmune" diseases. Am. J. Med. , 1966, 41, 404.
21. COX J. B. et ALBUQUERQUE N. M. - S. L. E. in pregnancy. Obstet. and Gynec. , 1965, 26, 511 ; Excerpta Med. (Amst.) X, Obstet. and Gynec. , 1966, 19, 300.
22. CRAWFORD G. M. et LEEPER R. W. - Diseases of the skin in pregnancy. Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1950, 67, 753.
23. CREYX, LENG - LEVY, DAVID - CHAUSSE et SERRES A. - Lupo-érythématoviscérite maligne apparue pendant la grossesse. Effet désastreux de l'accouchement. Localisation cérébrale terminale. Bull. Soc. Franç. Derm. , 1954, 3, 296.

24. CRUVEILLIER J. - L. E. D. : Transmissions des manifestations cliniques et des facteurs biologiques de la mère au nouveau-né. Arch. Franç. Ped. , 1970, 27, 195.
25. CSONKA S. - S. L. E. and pregnancy. Orv. Hetil. , 1968, 109, 709.
26. DAMESCHEK W. et al. - The treatment of autoimmune disease with the antipurine drugs. Blood, 1962, 20, 119.
27. DELIS I. I. - L. E. D. et grossesse. Akoucherstvo Guinek. , 1961, 5, 115.
28. DEMIS D. J. , BROWN C. S. , CROSBY W. H. - Thioguanine in the treatment of certain autoimmune immunologic and related diseases. Am. J. Med. , 1964, 37, 195.
29. DIAMOND I. , ANDERSON M. M. , McREADIC S. R. - Transplacental transmission of busulfan (Myleran) in a mother with leukaemia. Pediatrics, 1960, 25, 85.
30. DIAS B. C. , FARINA L. I. , PRATA H. F. - S. L. E. , pregnancy and prematurity. Hospital, 1958, 53, 92.
31. DONALDSON L. B. - S. L. E. in pregnancy . West. J. Surg. , 1952, 60, 579.
32. DONALDSON L. B. et de ALVAREZ R. R. - Further observations on S. L. E. associated with pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. , 1962, 83, 1461.
33. DONEA M. - Les immunodépresseurs : Travail de la clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Pr. Julien Marie) . Mémoire pour le titre d'assistant étranger. 1967, Paris.
34. DRINKARD J. , DORNFELD L. , ADAMS D. , BARNETT E. et GONICK H. - Immunosuppressive treatment of L. E. nephritis and steroid resistant nephrotic syndrom. in Proc. IV th. int. Congress Nephrol. , Stockholm, 1969 , Abstracts vol. 1 (Free communications) , p. 110.
35. DUBOIS E. L. - The treatment of S. L. E. Med. and Hyg. , 1967, 25, 297.
36. DUBOIS E. L. et TUFFANELLI D. L. - The improving prognosis of S. L. E. (Computer analysis of 520 cases). Proceedings of the animals meeting of the American rheumatism association. in Abstracts Arth. Rheum. , 1964 , 7, 305.

37. DUCROT H., TSOMI C., JUNGERS P., MONTERA H. (de), HINGLAIS N. et GIROMINI M. - Etude anatomo - clinique des glomérulonéphrites extra - membraneuses. in Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, 1 vol., Paris, 1969, Flammarion ed., p.115.
38. DUMONT M. et VAGNON J. P. - L. E. D. et grossesse. Gynec., Obstet., 1967, 66, 591.
39. DUVERNE, VOLLE H. et DEMILLY - Grossesse et L. E. D. A propos de deux cas. Bull. Soc. Franç. Derm., 1963, 70, 303.
40. DZUBINSKI E. H., WINKELMANN R. K., WILSON R. B. - S. L. E. and pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec., 1962, 84, 1873.
41. EISEN B., DEMIS D. J., CROSBY W. H. - Thioguanine therapy : systemic lupus erythematosus, Atopic dermatitis and other non malignant diseases. J. A. M. A., 1962, 179, 789.
42. ELLIS F. A., BERETSON E. A. - L. E. D. associated with pregnancy and menopause. Am. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1952, 65, 170.
43. ESTES D. - S. L. E. and pregnancy. Clin. Obstet. Gynec., 1965, 8, 307.
44. FOX M. - Suppression of tissue immunity by cyclophosphamide. Trans - plant, 1964, 2, 475.
45. FRIEDMAN E. A., RUTHERFORD J. W. - Pregnancy and S. L. E. Obstet. Gynec., 1958, 8, 601.
46. FRIES D., TRAEGER J., ZECH P., BRUNAT N. et BOULETEAU P. - Les manifestations rénales du L. E. D. Evolution et traitement. in Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, 1 vol., Paris, 1967, Flammarion éd., p. 359.
47. GARCIA R. - S. L. E. and pregnancy. Rev. Med. Chile, 1967, 95, 20.
48. GARSENSTEIN M., POLLAK V. E., KARK R. M. - S. L. E. and pregnancy. New Engl. J. Med., 1962, 267, 165.
49. GERNICON C. - L. E. A. D. et grossesse. A propos de sept observations. Thèse Paris, 1968, 808, 99 p.

50. GILLIBRAND M.B. - S. L. E. in pregnancy treated with azathioprine. Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 834.
51. GODEAU P., SCHAEFFER A. - Conduite à tenir dans le traitement des col-lagénoses. Encyclopédie Médico - chirurgicale, 1969, 25 185, C 10.
52. GOODMAN H. C. - Preliminary experience with administration of 6 T.G. in S. L. E. Symp. Prague 1961, Acad. Press., N. Y., 1962, 389.
53. GOTT E. - S. L. E. : Schwangerschaft und Geburt. Deutsch. Med. Wschr., 1969, 94, 274.
54. GRANJON A., LOFFREDO V. - Les avortements à répétition. Facteurs étiologiques et incidences thérapeutiques. Rev. Médecine, 1961, 4, 303.
55. GREYX - Lupoérythématoviscérite maligne apparue pendant la grossesse ; effet désastreux de l'accouchement ; localisation cérébrale terminale. Bull. Soc. Franç. Derm., 1954, 3, 296.
56. GRUPPER Ch. et MARCEL G. A. G. - Le traitement du L. E. D. Rev. Prat. (Paris), 1965, 15, 2585.
57. HAGGE W. W., BURNE E. C. et STICKLER G. B. - Treatment of S. L. E. complicated by nephritis in children. Pediatrics, 1967, 40, 822.
58. HALL P. M., VIDT D. G., McCORMACK L. J. et HASERICK J. R. - Lupus nephritis : treatment with low doses steroids and antimetabolites. Proc. Amer. Soc. Nephrol., 1969, 3, 26.
59. HALPERN B. - Les substances immunodépressives et leur mécanisme d'action. Les immunodépresseurs. Applications cliniques. Société Fran- çaise d'Allergologie. VIIIe Journées Nationales. Nancy 1969, Exp. Sc. Fr. édit. Paris.
60. HALPERN B., LAGRUE G., BARIETY J., MORARD J. - C. et FRAY A. - Recherches sur les néphrites hétéro-immunes expérimentales. Prévention par les agents immunosuppresseurs et par certains anticoagulants. Path. Biol., 1967, 15, 373.
61. HALPERN J. P. et al. - The immunosuppressive activity of cyclophospha- mide in three test systems. Proc. Amer. Ass. Canc. Res., 1965, 6, 25.

62. HANSON G. C. , GHOSH S. - Generalized lupus erythematosus and pregnancy. Brit. Med. J. , 1965, 5472, 1227.
63. HARRIS R. E. - Pregnancy and S. L. E. Texas Med. , 1966, 62, 5759.
64. HARTEMANN J. , RIBON M. , DELLESTABLE P. et DESCHAMPS J. P. - L. E. D. et grossesse. Gynec. Obstet. , 1965, 64, 263.
65. HILL R. D. et al. - Cytotoxic drugs for systemic lupus. Brit. Med. J. , 1964, 1, 370.
66. HOGG G. R. - Congénital acute lupus erythematosus associated with subendocardial fibroelastosis. Amer. J. Clin. Path. , 1957, 28, 648.
67. HOROWITZ R. E. , DUBOIS E. L. , WEINER J. et STRAIN L. - Cyclophosphamide treatment of mouse systemic lupus erythematosus. Lab. Invest. ; 1969, 21, 199.
68. HORS J. H. - Incidents et accidents du traitement par drogues immunosuppressives. Vie Med. , 1966, 47, 223.
69. KAGAN L. J. et CHRISTIAN C. L. - Clinico- pathologic studies of S. L. E. nephritis. Arthr. and Rheum. , 1966, 9, 516.
70. KAMMERLING E. M. , TURNER S. J. - Subacute disseminated lupus erythematosus and 'uneventful pregnancy. J. Int. Coll. Surg. , 1954, 22, 204.
71. KELLUM R. E. , HASERICK J. R. - Mechlorethamine therapy for S. L. E. nephropathy : analysis and review of 10 years' experience and clinical study of 211 cases including 81 patients treated with mechlorethamine. Arch. Derm. , 1963, 87, 289.
72. KELLUM R. E. , HASERICK J. R. - S. L. E. : A statistical evaluation of mortality based on a consecutive serie of 299 patients. Arch. Intern. Med. , 1964, 113, 200.
73. KNEZYNSKI S. - Le traitement du L. E. D. par les antimétabolites. Thèse Med. , Lyon, 1964, 85.
74. KOFFLER D. , KUNKEL H. G. - Mechanisms of renal injury in S. L. E. Amer. J. Med. , 1968, 45, 165.

75. LAGRUE G. , BARIETY J. , MILLIEZ P. , HALPERN B. - Le traitement des glomérulopathies primitives et de certaines glomérulopathies secondaires (L. E. D., purpura rhumatoïde) par les corticoïdes et les immunodépresseurs (agents alkylants). Les Immunodépresseurs : applications cliniques. Soc. Franç. Allerg. VIIIe Journées Nationales, Nancy, mai 1969. Exp. Sc. Fr., Edit. Paris, 1, 45.
76. LAGRUE G. , FONTAINE J. L. , SAMARCQ P. , FRITEL D. et MILLIEZ P. - Traitement des syndromes néphrotiques par les dérivés azotés. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 781.
77. LAMBERTON J. N. - Traitement d'un grand L. E. D. par trioxyéthylrutine (1er essai personnel). Bull. Soc. Franç. Derm., 1965, 72, 808.
78. LEE S. L. , MEISELAS L. E. , ZINGALE S. B. et RICHMAN S. M. - Effects of 6 - mercaptopurine administration on antibody production and clinical course in systemic lupus erythematosus. Report of a case. Arthr. and Rheum. 1961, 4, 56.
79. LEVEQUE B. - Les embryopathies et les foetopathies d'origine thérapeutique. Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, TH 45.
80. LORENZEN I. , VIDEBAECK A. - Treatment of collagen diseases with cytostatics. Lancet, 1965, 2, 558.
81. LUDWING A. W. - L. E. D. "Complications of pregnancy". Williams et Wilkins édit. , Baltimore, 1960, 546.
82. MACKAY I. R. , WEIDEN S. et UNGAR B. - Treatment of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with 6 - M. P. and azathioprine. Lancet, 1964, 1, 899.
83. MADSEN J. R. , ANDERSON G. V. - S. L. E. and pregnancy. Obstet. Gynec., 1961, 18, 492.
84. MAGNIN P. , GARMIER R. - L. E. D. (Maladie de Libman - Sachs) et grossesse ; avortement thérapeutique. Gynec. Obstet., 1953, 5, 478.
85. MAHER J. F. , SCHREINER G. E. - Treatment of lupus nephritis with azathioprine. Arch. Int. Med., 1970, 125, 293.

86. McCOMBS R. P., PATTERSON J. F. - Factor influencing course and prognosis of S. L. E. New Engl. J. Med., 1959, 260, 1195.
87. McCUISTON C. H., SCHUCH E. P. - Possible discoid L. E. D. in newborn infant. (Report of a case with subsequent development of S. L. E. in mother). Arch. Derm., 1954, 70, 782.
88. MEISELAS L. E., RIVERO I. - Effects of a new immunosuppressive agent azathioprine (imuran) on the immunological response and clinical course of patients with S. L. E. Arthr. Rheum., 1964, 7, 339.
89. MERSKEY C., RIVAL W. - Pregnancy in acute leukaemia treated with 6 - mercaptopurine. Lancet, 1956, 2, 1268.
90. MERY J. Ph., KREIS H., MONTERA H. (de), MAROGER L. - Remarquable régression des lésions histologiques dans une forme très grave de glomérulonéphrite lupique. J. Urol. Néphrol., 1968, 74, 1018.
91. METZNER H. - Traitement du L. E. D. au cours de la grossesse et du post-partum. Obst. Gyn., 1969, 91, 1444.
92. MILJER F., OLSEN R. N. - Transplacental passage of the L. E. factor. J. Pédiat., 1958, 52, 690.
93. MILLIEZ P. et Coll. - Chimiothérapie immunosuppressive des syndromes néphrotiques et de certaines glomérulonéphrites. Bull. Acad. Nat. Med., 1965, 149, 259.
94. MORIN P. - L. E. A. D. et grossesse. Med. Interne, 1970, 5, 75.
95. MORIN P., GERNICON - L. E. A. D. et grossesse. Rev. Prat., 1970, 20, 2965.
96. MORRIS W. F. - Pregnancy in rheumatoid arthritis and S. L. E. Aust. New-Zeal. J. Obst. Gyn., 1969, 9, 136.
97. MUEHRCKE R. C., KARK R. M., PIRANI C. L., POLLAK V. E. - Lupus nephritis : a clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine (Baltimore) 1957, 36, 1.
98. MUND A., SIMSON J., ROTHEFIELD N. - Effect of pregnancy on course of S. L. E. J. Amer. Med. Ass., 1963, 183, 917.

99. MURPHY M.L. - Congenital malformations in "Ciba fondation symposium" 1960, edited by Wolstenholme G.E.W. , and O'Connor C.M. , Churchill, London.
100. MURRAY F.A. - S. L. E. in pregnancy. J. Obst. Gyn. Brit. Emp. , 1958, 65, 401.
101. NAPIORKOWSKA W. - Toczen' rumieniowaty a ciaza. Polski Tygod Leck. , 1964, 13, 390.
102. NATHAN D.J. , SNAPPER I. - Stimultaneous placental transfer of factors responsible for L. E. cell formation and thrombocytopenia. Amer. J. Med. , 1958, 25, 647.
103. OLMER M. , GUILLET F. , BLANC B. , TESSIER G. , PIANA L. - L. E. D. et grossesse. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. , 1969, 21, 162.
104. PLAUCHU M. et Coll. - Les aplasies médullaires au cours de l'utilisation de quatre antimitotiques : Caryolysine, Mylérane, Thiotepa, Endoxan. J. Med. Lyon, 1963, 1044.
105. PLAZA de los REYES M. , MONSALVE J. , ANTILLO A. - Two cases of S. L. E. treated by HN 2. Rev. Med. Chili, 1952, 80, 176.
106. POLLAK V.E. , PIRANI C.L. - Renal histologic findings in S. L. E. Mayo Clinic Proc. , 1969, 44, 630.
107. POTEL J. - Influence of cyclophosphamide on the formation of antibodies. CYCLOPHOSPHAMIDE (Engl. 4 Oct. 1963, Edit. Hamilton J.M.).
108. REZENDE J. (de) , BELFORT de AGUIAR P. , GAMARSKI J. , MERCADANTE W. - S. L. E. and pregnancy . Rev. Gynec. Obst. , 1958, 52, 543.
109. ROHN R.J. , BOND W.H. - Some effects of nitrogen mustard and triethylene melamine in acute S. L. E. Amer. J. Med. Sci. , 1953, 226, 179.
110. ROTHEFIELD N. F. - General considerations on S. L. E. treatment. Mayo Clin. Proc. , 1969, 44, 691.
111. ROTHEFIELD N. , NAOM F. , McCLUSKEY R.T. , BALDWIN D.S. - Renal disease in S. L. E. New Engl. J. Med. , 1963, 269, 537.

.../...

112. RUF H. - Two cases of active erythematosis disseminatus and pregnancy.
Bull. Fed. Gyn. Obst. Franç., 1967, 19, 121.
113. RUSSEL P., HICKS J.D. - Cyclophosphamide treatment of renal disease in
(NZB x NZW) F1 hybrid mice. Lancet, 1968, 1, 440.
114. SALMON J., LAMBERT P.H. - Traitement immunosuppresseif au cours
d'affections d'ordre immunologique. Acta allerg., 1967, 22, 220.
115. SCHWARTZ R. et Coll. - Immunosuppressive drugs. Progress in Allergy.
1965, 9, 246.
116. SEIP M. - Lupus erythematosis during pregnancy with anemia, leucopenia
and thrombocytopenia in mother and her new-born. Arch. Dis. Child.,
1960, 35, 364.
117. SHEARMAN R. P., S. SINGH A., COOK A. - S. L. E. in pregnancy treated
by mercaptopurine. Med. J. Australia, 1963, 50, 896.
118. SHEARN M. - A. - Mercaptopurine in the treatment of steroid resistant
nephrotic syndrom. New Engl. J. Med. , 1965, 273, 943.
119. SIGUIER F., BETOURNE C., GODEAU P., MILHAUD A., SLAMA R. -
Le rein lupique. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 1484.
120. SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., BINET J. L., RUEFF B. - L. E. D.
et grossesse. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 115, 119.
121. SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., BINET J. L., RUEFF B. - L. E. D.
et grossesse. Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 1069.
122. SLAMA R. , RUEFF B., CROSNIER J. - La néphropathie du L. E. D.
Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 23.
123. SOFFER L. J., SOUTHREN A. L., WEINER H. E., WOLF R. L. - Renal
manifestations of systemic erythematosis : a pathologic study of 90 cases.
Ann. Intern. Med., 1961, 54, 215.
124. SOKAL J. E., LESSMAN E. M. - Effects of cancer chemotherapeutic agents
on the human foetus. J. Amer. Med. Ass., 1960, 172, 1767.
125. SPOONER G., QUESADA A., PICKERING M. , HACKETT R., CADE R. -

- Long term immune suppressive and anticoagulant treatment of patients with lupus nephritis. in Proc. IV th. int. Congress Nephrol., Stockholm, 1969, Abstracts vol. 1 (Free communications) p. 111.
126. SUDRE Y. et Coll. - L. E. D. à forme néphropathique compliquée, au cours d'une grossesse d'un hématome rétroplacentaire avec anurie et fibrinolyse. Bordeaux Med. , 1968, 1, 2151.
127. THIERSCH J. B. - Therapeutic abortions with a folic acid antagonist 4 - aminopteroilglutamic Acid (4-Amino P. G. A.) administered by the oral route. Amer. J. Obst. Gyn., 1960, 63, 1298.
128. THIERS H. - Lupus érythémateux à évolution prolongée. Aggravation par la grossesse. Action de la cortisone à petites doses et par voie buccale. Bull. Soc. Franç. Derm., 1952, 2, 174.
129. TURNER S. J., LEVINE L., ROTHMAN A. - Lupus erythematosus in pregnancy. Amer. J. Obst. Gyn., 1955, 70, 102.
130. VACHTENHEIM J. - Pregnancy and S. L. E. Cesk. Gynek. , 1967, 32, 664.
131. VAGNON J. P. - L. E. D. et grossesse. A propos de quatre observations. Thèse Lyon, 1967.
132. VAKHTENGEIM Y. - L'influence de la grossesse sur l'évolution du L. E. D. Klinitcheskaïa Med. (Moscou), 1968, 3, 141.
133. VERZTMAN L. et Coll. - S. L. E. and pregnancy. Hospital (Rio), 1969, 75, 1595.
134. VIDEBAECK A. - Treatment of collagen diseases with cytostatic. Lancet, 1965, 2, 558.
135. VITSE M., SILBERBERG J., N'GUYEN PHU THANH - Lupo érythémato viscérite et gravido - puerperalité. Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst., 1965, 17, 444.
136. WADE K. - L. E. D. in pregnancy. J. Arkhansas Med. Soc., 1969, 65, 477.
137. WEST C. D. - Immunosuppressive therapy in persistent hypocomplementemic glomerulonephritis and in lupus nephritis. J. Pediat. , 1965, 67, 1113.

138. WEST C.D. , HONG R. , HOLLAND N.H. - Effect of cyclophosphamide on lipoid nephrosis in the human and on aminonucleoside nephrosis in the rat. J. Pediat. , 1966, 68, 516.
139. ZAFFEN J. - Disseminated lupus erythematosus and pregnancy. Orv.Hetil., 1967, 108, 945.
140. ZWEIMAN B. , KORNBLUM J. , CORNOG J. , HILDRETH E.A. - The prognosis of lupus nephritis. Role of clinical pathologic correlations. Ann. Intern. Med. , 1968, 69, 441.
-

TABLE DES MATIERES

- Introduction	3
- Plan d'étude	4
- Observation Personnelle	6
- Faits cliniques	7
- Compte rendu anatomo-pathologique du fœtus.	16
- Commentaires et Discussions	20
- Les rapports L. E. D. -Grossesse	21
- Place des immunodépresseurs dans le trai - tement du L. E. D.	38
- Interruption thérapeutique de la grossesse .	57
- Conclusion	61
- Bibliographie	65

